

Über die Verwendung der Schmelzen von
Cholsäure und
Cholsäure/Arzneistoff-Gemischen
zur Herstellung peroraler Arzneiformen
mit verzögerter Wirkstoffabgabe

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
des Fachbereichs Pharmazie
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Georg Vetter
aus Arnstadt

1972

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Über die Verwendung der Schmelzen von
Cholsäure und
Cholsäure/Arzneistoff-Gemischen
zur Herstellung peroraler Arzneiformen
mit verzögerter Wirkstoffabgabe

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
des Fachbereichs Pharmazie
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Georg Vetter
aus Arnstadt



1. Gutachter: Prof. Dr. K.-H. Frömming

2. Gutachter: Prof. Dr. M. Wenzel

Tag der mündlichen Prüfung: 6. 12. 1972

Meiner Frau gewidmet

Vorliegende Arbeit wurde am Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin auf Anregung und unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. K.-H. Fr ö m m i n g durchgeführt.

Herrn Prof. Dr. Frömming danke ich sehr für das Überlassen des Themas, für seine ständige Bereitschaft zur Diskussion und seine beim Beschaffen aller erforderlichen Hilfsmittel jederzeit gewährte freundliche Unterstützung.

Herrn Dr. J. Riemann, Leiter des Departments Allgemeine Physikochemie der Fa. Schering AG, danke ich für die Möglichkeit der Erledigung des praktischen Teils am Analogcomputer.

Dank schulde ich auch den Direktoren des Pharmazeutischen Instituts, Herrn Prof. Dr. G. Schenck, Herrn Prof. Dr. F. Eiden und Herrn Prof. Dr. H. Möhrle, sowie dem Institut für Mineralogie und Kristallographie der Freien Universität, wo die Röntgendiagramme angefertigt wurden.

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

I. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG	1
II. SPEZIELLER TEIL	6
1. Schmelzverhalten der Cholsäure	6
a. Thermostabilität der Cholsäure	6
b. Die Zusammensetzung von Cholsäureschmelzen unter den für die eigenen Untersuchungen gewählten Schmelz- und Abkühlungsbedingungen	7
c. Anwendungstechnisch wichtige Eigenschaften von Cholsäureschmelzen	9
2. Die Schmelze eines binären Gemischs aus Cholsäure und Arzneistoff mit Salicylsäure als Arzneistoff	10
a. Wahl der Arzneistoffkonzentration und des Arzneistoffs	10
b. Schmelzen binärer Gemische	11
c. Thermische Analyse binärer Gemische mit Cholsäure	11
d. Die für die Untersuchung der Lösungskinetik verwendete, erstarrte Cholsäureschmelze mit 7,74 % Salicylsäure	12
d ₁ . Kristallinität	12
d ₂ . Zusammensetzung der erstarrten Schmelze	13
d ₃ . IR-Spektren	13
3. Die in vitro-Freigabegeschwindigkeit eines Arzneistoffs (Salicylsäure) aus einer erstarrten, zerkleinerten und nach Kornklassen getrennten Schmelze eines binären Cholsäure/Arzneistoff-Gemischs (bei konstantem Arzneistoffgehalt der Schmelze)	14
a. Unterscheidungsmerkmale verschiedener Teilchengrößenfraktionen nach Zerkleinern und Fraktionieren der Schmelze	14
b. Anwendbarkeit des Gesetzes von Noyes-Whitney	15
c. Die Freigabegeschwindigkeit der Salicylsäure in Abhängigkeit vom pH-Wert wässriger Lösungsmittel bei gleicher Korngröße	16
d. Die Freigabegeschwindigkeit der Salicylsäure in Abhängigkeit von der Korngröße bei konstantem pH-Wert (pH 1,35, pH 6,60 und pH 7,60)	19

d ₁ . Lösungskinetik	24
d _{1,1} . Formale Deutung der Lösungskinetik bei pH 6,60	24
d _{1,2} . Formale Deutung der Lösungskinetik bei pH 7,60	28
e. Der Auflösvorgang	30
e ₁ . Quellen, Gelcharakter	31
e ₂ . Gerüstbildung	32
e ₃ . Diffusionsvorgänge	32
e ₄ . Puffergefälle	33
f. Beeinflussung der Freigabegeschwindigkeit eines Arzneistoffs aus der Schmelze durch Agglomeration	34
g. Deutung der Geschwindigkeitskonstanten der Salicyl- säurefreigabe an Hand der Lösungsvorgänge	35
h. Zusammenfassung der Möglichkeiten, die Freiset- zungsgeschwindigkeit eines Arzneistoffs aus Chol- säureschmelzen zu verzögern	36
i. Die Abnahme des mittleren Teilchendurchmessers und der pro Zeiteinheit gelösten Schichtdicke bezogen auf die in der Schicht inkorporierte Sa- licylsäure	38
k. Die in vitro-Freigabe der Salicylsäure in Abhän- gigkeit von der Korngröße unter den pH-Bedingun- gen des Verdauungstrakts	45
4. Magensaftresistenz	47
5. Die in vitro-Wirkstofffreigabe aus Schmelzen von Cholsäure/Arzneistoff-Gemischen in Abhängigkeit vom Arzneistoffgehalt	48
a. Kriterien für die Wahl des Arzneistoffs	48
b. Löslichkeit und thermische Stabilität des Paracet- amols	49
c. Voraussetzungen, unter denen Paracetamol aus einer Cholsäureschmelze mit einer Geschwindigkeitskon- stanten 0. Ordnung freigesetzt werden kann	51
c ₁ . Die Freigabegeschwindigkeit $\frac{dc}{dt}$ aus Splitter- granulaten von Cholsäureschmelzen unter- schiedlichen Paracetamolgehalts	52

c ₂ . Eine graphische Methode zur Bestimmung der optimalen in vitro-Freisetzungs- geschwindigkeit eines Arzneistoffs aus der Erhaltungs- bzw. Depotdosis von per- oralen Retardformen in Abhängigkeit der möglichen Variablen	60
c ₃ . Anwendungsbeispiele der Methode auf Cholsäure/Paracetamol-Schmelzen	66
c _{3,1} . Gesuchter Paracetamolgehalt, wenn bei vorgegebener mittlerer Korn- größe (2,50 - 2,00 mm) die Frei- gabe möglichst nach einer 0. Ord- nung erfolgen soll	66
c _{3,2} . Weitere Anwendungsmöglichkeiten	68
6. Die Wirkstofffreigabe aus Schmelzen von Chol- säure/Arzneistoff-Gemischen nach Verkleinern der Oberfläche (Formlinge)	68
a. Vorteile großer Formlinge	69
b. Vorteile der selbsthergestellten größeren Formlinge (Gießlinge)	69
c. Über die Wählbarkeit der freigabegeschwin- digkeitsbestimmenden Parameter von zylinder- förmigen, porenfreien Formlingen (Gießlingen)	70
d. Die Wirkstofffreigabe aus Gießlingen mit 28,0 % Paracetamol	71
e. Herstellung und Untersuchung von Formlingen mit hohem Arzneistoffgehalt	72
f. Zur Kinetik der Freigabegeschwindigkeit des Paracetamols aus Cholsäureschmelzen mit höherem Arzneistoffgehalt	75
7. Resorption und in vivo-Freisetzungs-geschwindigkeit eines Arzneistoffs (Paracetamol) aus Schmelzen von Cholsäure/Arzneistoff-Gemischen beim Menschen	76
a. Zur Untersuchungsmethodik	77
b. Renale Exkretion des Paracetamols nach peroraler Applikation einer wässrigen Lösung, eines in Hartgelatine-kapseln gefüllten Splittergranulats und eines Gießlings	79
c. Insgesamt resorbierte Paracetamolmenge	83
d. Freigabeverzögerung bzw. Depotwirkung	87

e. In vivo-Freisetzungsgeschwindigkeit und Blutspiegel	89
e ₁ . Eliminationsgeschwindigkeit bzw. Eli- minationskonstante k_e	89
e ₂ . Resorptionsgeschwindigkeit bzw. Resorp- tionsgeschwindigkeitskonstante k_a	90
e _{2,1} . Ermittlung von k_a durch Anwen- dung der Gleichung von Wagner- Nelson	91
e _{2,2} . Ermittlung von k_a durch Anwen- dung eines Analogcomputers	92
e ₃ . Die in vivo-Freisetzungsgeschwindigkeit des Paracetamols aus dem Splittergranulat (Kapsel) und dem Gießling	94
e _{3,1} . Ermittlung der in vivo-Freisetzungs- geschwindigkeitskonstanten k_F mit dem Analogcomputer	95
e ₄ . Blutspiegel	101
8. Verarbeitung von Initial- und Depotdosis zur peroralen Retardform	110
9. Verwendung von Cholsäure bzw. Cholsäureschmelzen zur Herstellung magensaftresistenter Dragees	111
a. Verwendung reiner Cholsäure zu magensaftre- sistenten Überzügen	112
b. Verwendung von Cholsäureschmelzen zu magen- saftresistenten Überzügen	113
c. Magensaftresistente Überzüge aus Cholsäure mit einem Polyester als Filmbildner	114
10. Zusammenfassung	117
III. EXPERIMENTELLER TEIL	121
1. Allgemeine Angaben	121
2. Herstellung der Schmelzen, Granulate und Gießlinge	121
a. Allgemeines	121
a ₁ . Bereitung der Schmelzen	121
a ₂ . Vorbehandlung von zu schmelzenden Cholsäure/ Arzneistoff-Gemischen	122
a ₃ . Granulieren, Fraktionieren	122

	<u>Seite</u>
b. Splittergranulat einer Cholsäure/Salicylsäure-Schmelze mit 7,74 % Salicylsäure	122
c. Brikkettgranulat geschmolzenen, reinen Paracetamols	122
d. Splittergranulate der Schmelzen von Cholsäure/Paracetamol-Gemischen	123
e. Gießlinge	124
f. Aus Gießlingen hergestellte Splittergranulate	125
3. DC-Analyse	126
a. Cholsäure und deren Kondensate	126
b. Salicylsäure und deren Derivate	126
c. Prüfung auf Paracetamolderivate, insbesondere p-Aminophenol	126
4. Quantitative Bestimmung der Cholsäure, der Cholsäurederivate, der Salicylsäure und des Paracetamols	126
a. Alkalimetrische Titration von Cholsäure, von Schmelzen der Cholsäure (ohne Arzneistoff), von Cholsäure/Salicylsäure-Gemischen und salicylsäurehaltigen Cholsäureschmelzen	126
b. Salicylsäure	127
c. Paracetamol	127
5. Untersuchung der in vitro-Freisetzungs- bzw. Auflösungsgeschwindigkeiten	129
a. Bei konstantem pH-Wert	129
b. Lösungsmittel	129
c. Half change-Test nach Münzel	130
6. Stabilität der zerkleinerten Schmelze des Cholsäure/Salicylsäure-Gemischs beim Lagern	131
7. In vivo-Versuche (beim Menschen)	131
a. Bereitung der applizierten Paracetamollösung	131
b. Applizierte Erhaltungs- bzw. Depotdosen	132
c. Einnahme	132
d. Versuchspersonen	132

	<u>Seite</u>
e. Nebenwirkungen	133
8. Herstellung und Prüfung von Dragees	133
a. Allgemeine Prüfmethoden	133
b. Herstellung von Drageekernen zur Prüfung magensaftresistenter Überzüge	134
b ₁ . Granulatbereitung	134
b ₂ . Herstellung der Drageekerne	134
b ₃ . Beschleifen der Kerne	134
b ₄ . Andecken und Isolieren der Kerne	135
b ₅ . Die Kerne nach Andecken und Isolieren	135
c. Herstellung magensaftresistenter Dragees mit Überzügen aus Cholsäureschmelzen	136
d. Herstellung magensaftresistenter Dragees mit Überzügen eines Gemischs aus 80 % Cholsäure und 20 % Polyäthylenphthalat	137
d ₁ . Darstellung des Polyäthylenphthalats	137
d ₂ . Zum Überziehen von angedeckten und isolierten Drageekernen geeignete Lösungen von Cholsäure und Polyäthylen- phthalat	137
d ₃ . Überziehen der angedeckten und isolier- ten Kerne	137
IV. LITERATURVERZEICHNIS	139

I. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Wenn die Wirksamkeit eines peroral applizierten Arzneistoffs über längere Zeit anhalten soll, so ist die Aufrechterhaltung des Wirkstoffspiegels im Blut oder Gewebe oberhalb einer bestimmten Konzentration erforderlich. Arzneistoffe mit einer Halbwertszeit von etwa mehr als acht Stunden ergeben meist einen Wirkspiegel, der den ganzen Tag anhält¹⁾. Bei niedrigerer Halbwertszeit kann man die Wirkungsdauer des Arzneistoffs mit verschiedenen Methoden verlängern. Die einfachste besteht darin, dem Organismus mehrmals täglich Einzeldosen zuzuführen, wobei die Wirkung einer Einzeldosis einem Maximum zustrebt, um dann allmählich wieder abzunehmen. Wenn die nächste Einzeldosis während des Abklingens der ersten folgt, so summieren sich die Wirkungen, aber auch die Arzneistoffkonzentrationen in Blut, Gewebe und/oder Organen. Jede neue Dosis führt zu neuer - meist unerwünschter - Stoßwirkung und zu einer weiteren Kumulation der Arzneistoffkonzentration, bevor nach mehreren Einzeldosen ein Maximum der Kumulierung erreicht wird (vgl. Abb. 1).

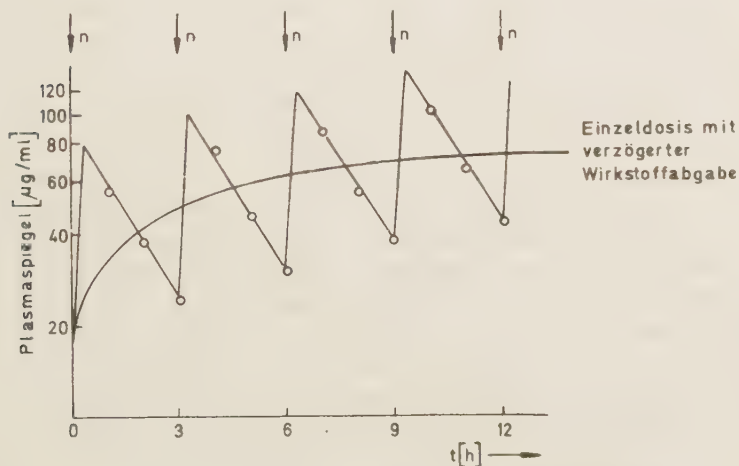


Abb. 1: Einfluß mehrerer Einzeldosen n und einmaliger Dosis mit verzögerter Wirkstoffabgabe auf den Plasmaspiegel (nach P. Speiser²⁾).

Andere Methoden, längere Wirkungszeiten eines Arzneistoffs zu erreichen, beruhen auf dem Verlängern der Halbwertszeit der Elimination des Arzneistoffs oder auf einem Verzögern der Resorption.

Die Eliminationshalbwertszeit eines Arzneistoffs kann man verlängern, indem man seine Biotransformation oder seine Exkretion verzögert. So lassen sich die Exkretion durch Zugabe von Nierenblockern (p-Aminohippursäure, Benzoat³⁾) und die Biotransformation durch Zugabe von Schutzstoffen oder auch durch Überführen des Arzneistoffs in Derivate (Ester o.ä.) verzögern. Auch die Resorption läßt sich mittels chemischer Maßnahmen (etwa durch Überführen des Pharmakons in Ester, schwerlösliche Salze, Komplex-, Additionsverbindungen) verzögern.

Für die Wirkungsverlängerung eines Arzneistoffs werden jedoch bevorzugt Verfahren der pharmazeutischen Technologie angewandt, weil durch diese die Wirkungszeit eines Pharmakons überschaubar verlängert werden kann, ohne durch Stoffkombinationen in komplizierte biochemische Vorgänge eingreifen oder das Arzneistoffmolekül - vielleicht unter Wirkungsminderung oder Erhöhung der Toxität - chemisch modifizieren zu müssen. Die galenischen Maßnahmen zur Wirkungsverlängerung eines Arzneistoffs beschränken sich bei allen peroralen Arzneiformen auf eine Verzögerung der Resorption, was durch eine verzögerte Freigabe des Wirkstoffs aus der Arzneiform erreicht wird. Bei peroralen Arzneiformen wird der Arzneistoff hierzu in erster Linie mit Hilfsstoffen umhüllt, eingebettet oder in einem Gerüst bzw. einer Matrix untergebracht^{2, 4)}.

Die U m h ü l l u n g s v e r f a h r e n beruhen darauf, daß man mit löslichen oder verdaulichen Hilfsstoffen (Fetten, Wachsen, Lacken aus natürlichen, halbsynthetischen oder synthetischen Polymeren) wirkstoffhaltige Tabletten, Dragees oder Pillen umhüllt oder aber Pulverpartikel, Granulatkörner, Kügelchen (Pellets), Mikropillen, -tabletten oder -dragees überzieht, die dann tablettiert oder in Kapseln gefüllt werden. Die Wirkstoffabgabe kann hierbei durch unterschiedliche, z.B. pH-abhängige, Löslichkeit der Überzüge oder durch unterschiedliche Dicke der Hüllschichten beeinflußt werden.

Bei den E i n b e t t u n g s v e r f a h r e n werden die Wirkstoffe in verschiedener Weise in schwerer lösliche oder verdauliche Hilfsstoffe eingebettet und als Granulate, Tabletten, Pellets usw.

appliziert. Die hierfür verwendeten Hilfsstoffe sind etwa die gleichen, die auch bei den Umhüllungsverfahren verwendet werden.

Für das **M a t r i x v e r f a h r e n** verwendet man unverdauliche, unlösliche oder auch quellende oder schwerlösliche Hilfsstoffe (Wachse, Prolamine und vor allem synthetische Polymere): wasserlöslicher Arzneistoff und in Wasser nicht löslicher Hilfsstoff werden, meist nach vorangegangener Granulierung, zu einzeldosierten Körpern (Pillen, Tabletten) geformt. Es findet meist kein Zerfall statt. Im Verdauungstrakt wird der Arzneistoff herausgelöst und die vernetzte oder schwammartige Matrix wird mit dem Faeces ausgeschieden.

Untersuchungen in unserem Arbeitskreis hatten die Möglichkeit gezeigt, Einschlußverbindungen der Desoxycholsäure als magensaftresistente Komplexe zu applizieren. Wegen der Schwerlöslichkeit der Gallensäure im Magensaft wird der Wirkstoff fast ausschließlich erst im Darmkanal freigesetzt⁵⁾. Die hierbei beobachtete verzögerte Wirkstofffreigabe führte zu der Frage, ob nicht derartige protrahierende Effekte auch bei der Verwendung von Gallensäuren als Hilfsstoffe in Form von Schmelzen mit Arzneistoffen zu erreichen sind.

Schmelzen von Arzneistoff/Hilfsstoff-Gemischen sind in den letzten Jahren in das Blickfeld der pharmazeutischen Technologie gerückt. Dies rührt vor allem daher, daß unter geeigneten Herstellungsbedingungen der Arzneistoff in der erkalteten Schmelze in einer äußerst feindispersen Form, z.B. als feste Lösung, als feinkristallines oder als amorphes Präzipitat vorliegt⁶⁾. Stellt der Hilfsstoff einen leichtlöslichen Stoff dar, so kann es bei Vorliegen schwerlöslicher Pharmaka zu einer wesentlichen Beschleunigung der Lösungsgeschwindigkeit kommen. Andererseits sollte es auch möglich sein, bei Verwendung schwerlöslicher Hilfsstoffe eine verzögerte Pharmakonfreigabe der feinstdispargierten Pharmakonmoleküle bzw. -teilchen zu erreichen. Absichtlich wird in dieser Arbeit auf eine Gallensäure zurückgegriffen, die nicht imstande ist, mit anderen Verbindungen eine Einschlußverbindung zu bilden, nämlich die Cholsäure.

Wir sind uns darüber im klaren, daß die Verwendung der Gallensäuren als Hilfsstoff, da sie als Bestandteil des Pankreassaftes aktiv an

physiologischen Prozessen beteiligt sind, problematisch ist. Andererseits werden aber beim Menschen täglich beträchtliche Mengen Gallensäuren sezerniert (20 bis 30g), die zu etwa 90 %, aus dem Ileum rückresorbiert, über den enterohepatischen Kreislauf wieder zur Leber gelangen. In der Gallenflüssigkeit eines Gesunden kommen sie jedoch nur mit Glycin oder Taurin konjugiert vor. Beim Menschen finden sich die Glycin- und Taurinkonjugate überwiegend der Cholsäure, daneben in geringeren Mengen die Konjugate der Desoxycholsäure, der Chenodesoxycholsäure (Anthropodesoxycholsäure) und der Lithocholsäure⁷⁾.

Aus Gesagtem geht hervor, daß die Verwendung der Gallensäuren als Hilfsstoff nicht unbedingt abzulehnen ist, wobei allerdings diejenige perorale Arzneiform mit verzögerter Wirkstofffreigabe vorzuziehen sein sollte, die mit einem Minimum an Gallensäuren als Hilfsstoff auskommt.

Bisher wurde die Verwendung der Cholsäure und ihrer Salze bei der Herstellung von Arzneiformen vor allem zur Herabsetzung der Oberflächenspannung von Lösungsmitteln und den dadurch zu erreichenden löschungsbeschleunigenden Effekt diskutiert⁸⁾. Auch wird die Cholsäure in Technik und Pharmazie gelegentlich als Tensid verwendet. Von den Gallensäuren und ihren Salzen ist weiterhin bekannt, daß sie die Resorption von Arzneistoffen beeinflussen können⁹⁾. Jedoch liegen noch keine Veröffentlichungen über löschungsverzögernde Eigenschaften der Cholsäure vor, folglich auch nicht darüber, wie man die Cholsäure als Hilfsstoff bei der Herstellung von Arzneiformen mit verzögerter Wirkstofffreigabe verwenden kann.

Im Laufe dieser Arbeit hat sich sehr schnell herausgestellt, daß die Cholsäure als ausgezeichnete Modellschubstanz für die Untersuchung von Gesetzmäßigkeiten bei der verzögerten Freigabe von Pharmaka aus Schmelzen als Einbettungsform gelten kann: fast alle in der pharmazeutischen Technologie bei der Herstellung von peroralen Arzneiformen mit verzögerter Wirkstofffreigabe angewendeten Prinzipien sowie deren Übergänge lassen sich mit der Cholsäure nachvollziehen.

Cholsäure ist in Wasser nur wenig löslich. Ihre Löslichkeit nimmt als schwache Säure mit steigendem pH-Wert des Lösungsmittels zu.

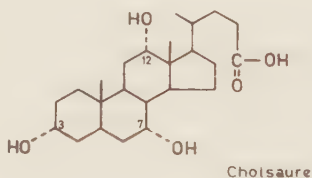
Deshalb sollte man bei Einbettung eines leichtlöslichen Arzneistoffs in Cholsäure Konstruktionen erhalten, die diesen Arzneistoff unter den pH-Bedingungen des menschlichen Verdauungstraktes verzögert freigeben. Es war zu erwarten, daß aus solchen Konstruktionen der Arzneistoff um so langsamer freigegeben würde, je vollständiger und porrenfreier die Cholsäure diesen umgibt. In den kleinstmöglichen Dimensionen wäre - analog zu den Einschlußverbindungen - molekular verteilter Arzneistoff von (optimal ebenfalls molekular verteilter) Cholsäure umhüllt. Um diesen Verhältnissen möglichst nahe zu kommen, wird in der vorliegenden Arbeit vor allem die Methode des Schmelzens binärer Gemische aus Arznei- und Hilfsstoff berücksichtigt⁶⁾. Von der Anwendung dieser Methode auf Cholsäure/Arzneistoff-Gemische wurden außerdem Erkenntnisse über die Wechselwirkungen zwischen Cholsäure und Arzneistoff erwartet, die sich ganz allgemein auf die Verwendung der Cholsäure als Hilfsstoff bei der Herstellung peroraler Arzneiformen mit protrahierter Wirkung anwenden lassen.

II. SPEZIELLER TEIL

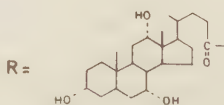
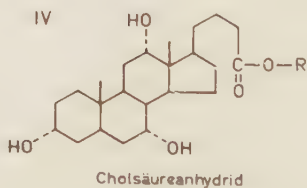
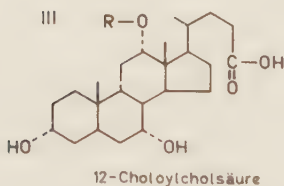
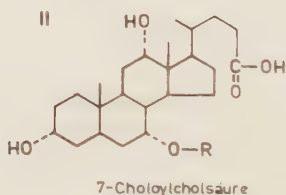
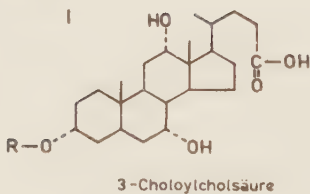
1. Schmelzverhalten der Cholsäure

a. Thermostabilität der Cholsäure

Bereits H. Wieland und Mitarbeiter^{10,11)} fanden, daß die Cholsäure (3 α , 7 α , 12 α -Trihydroxy-5 β -cholansäure; Molgew. 408,58; Fp. 198°¹²⁾) beim Schmelzen unter Bildung von Choloylcholsäuren und Cholsäureanhydrid kondensiert:



kondensiert zu:



Auch intramolekular kann, unter Bildung ungesättigter Säuren, Wasser abgespalten werden, jedoch erst bei längerem und stärkerem Erhitzen der Schmelze, z.B. im Vakuum bei 300° . Unter letzteren Bedingungen entstehen auch aus den Choloylcholsäuren und dem Cholsäureanhydrid ungesättigte Säuren.

Bei niedrigeren Schmelztemperaturen erfolgt nur intermolekulare Wasserabspaltung. H. Wieland und E. Boersch¹¹⁾ geben die Zusammensetzung einer zwei Stunden auf $200 - 210^{\circ}$ erhitzten Cholsäureschmelze mit 5 % Cholsäureanhydrid und 95 % Choloylcholsäuren an. Ungesättigte Säuren waren in der gleichen Schmelze manganometrisch nicht nachweisbar.

b. Die Zusammensetzung von Cholsäureschmelzen unter den für die eigenen Untersuchungen gewählten Schmelz- und Abkühlungsbedingungen

Wie alkalimetrische Titration, DC-Analyse und Molekulargewichtsbestimmungen zeigen, ist die Zusammensetzung von unter gleichen Schmelz- und Abkühlungsbedingungen bis zur Klarschmelze erhitzten und dann abgekühlten Schmelzen reproduzierbar, d.h. unter gleichen Schmelz- und Abkühlungsbedingungen ist das Mengenverhältnis zwischen eingesetzter Cholsäure und den entstehenden Kondensaten konstant. Unterschiedliche Mengen Schmelzgut führen beim Erhitzen bis zur Klarschmelze unter gutem Durchmischen bei gleichen Abkühlungsbedingungen zu unterschiedlichen Zusammensetzungen der erkalteten Schmelze. Der Anteil an Cholsäurekondensaten nimmt bei gleicher Schmelzgutmenge mit höherer Badtemperatur und bei gleicher Badtemperatur mit einem Verringern der Schmelzgutmenge ab. Entscheidend dabei ist jedoch nicht die Badtemperatur, sondern die bis zum Erreichen der Klarschmelze erforderliche Zeit. Denn während des Schmelzvorgangs bleibt - gutes Durchmischen vorausgesetzt - die Temperatur des Schmelzgutes entweder solange konstant bis die gesamte, kristallin vorliegende Cholsäure geschmolzen ist, oder durch die entstehenden Cholsäurekondensate tritt Depression der Schmelztemperatur ein. In beiden Fällen verkürzt aber eine Steigerung der Badtemperatur die Zeit bis zur Klarschmelze, und der Anteil an Kondensationsprodukten bleibt deshalb niedriger.

Aus den mittleren Molekulargewichten erkalteter Schmelzen wurden folgende - gut reproduzierbare - Zusammensetzungen gefunden:

Schmelzen A - aus 15 g Cholsäure, Badtemperatur $245 - 255^{\circ}$,
mittleres Molekulargewicht: 441,
Zusammensetzung: 0,971 Mol $\hat{=}$ ~ 85 % Cholsäure und
0,083 Mol $\hat{=}$ ~ 15 % Kondensate;

Schmelzen B - aus 12 g Cholsäure, Badtemperatur 230° ,
mittleres Molekulargewicht: 453,
Zusammensetzung: 0,886 Mol $\hat{=}$ ~ 80 % Cholsäure und
0,114 Mol $\hat{=}$ ~ 20 % Kondensate;

Schmelzen C - wie Schmelzen B, aber nach Klarschmelze noch einige Minuten länger erhitzt,
mittleres Molekulargewicht: 460,
Zusammensetzung: 0,870 Mol $\hat{=}$ ~ 77 % Cholsäure und
0,130 Mol $\hat{=}$ ~ 23 % Kondensate.

Mittels alkalimetrischer Titration der gelösten Schmelzen allein ist es erwartungsgemäß nicht möglich, Cholsäure und Choloylcholsäuren nebeneinander quantitativ zu bestimmen. Die durch Molekulargewichtsbestimmung ermittelte Zusammensetzung der Schmelzen erlaubt jedoch eine Berechnung der bei der Titration erforderlichen Laugenäquivalente; berechnete und zum Erreichen des Äquivalenzpunktes verbrauchte Laugenmengen sind gleich. Dadurch wird die durch Molekulargewichtsbestimmung ermittelte Zusammensetzung der Schmelzen bestätigt, und zugleich ist daraus zu schließen, daß die neben den Choloylcholsäuren entstandenen Mengen Cholsäureanhydrid, die unter den Bedingungen der alkalimetrischen Titration nicht hydrolysieren¹¹⁾, sehr gering sein müssen. Unter Einbeziehung der Untersuchungen von H. Wieland und E. Boersch¹¹⁾ beträgt der Cholsäureanhydridanteil der Schmelzen maximal 1 %.

Die I R - S p e k t r e n der Schmelzen zeigen gute Übereinstimmung: die Bande der endständigen Carboxylgruppen bei 1710 cm^{-1} schwächt sich bei allen Schmelzen stark ab. Diese Abschwächung ist konstant etwa dreimal so stark wie die Abschwächung bei reiner Cholsäure in der Konzentration $1/2$.

c. Anwendungstechnisch wichtige Eigenschaften von Cholsäureschmelzen

Schmelzen aus reiner Cholsäure bilden nach dem Abkühlen feste, glas- oder kolophoniumartige, leicht pulverisierbare Massen. Besonders charakteristisch ist das Fehlen aller Kristallinitätsmerkmale und damit zusammenhängend ihre Plastizität beim Abkühlen. Bis zur Klar-schmelze erhitzt, sind in den Cholsäureschmelzen nach dem Erstarren polarisationsmikroskopisch keine Kristalle mehr zu finden. Auch die röntgenographische Untersuchung (Röntgen-Diffraktometer) zeigt, daß solche Schmelzen völlig amorph sind; in den Röntgendiagrammen findet sich lediglich der für amorphe Stoffe typische „Glasberg“.

Bei erneutem Erhitzen erweichen diese Schmelzen allmählich über einen sehr weiten Temperaturbereich (Kofler-Mikroskop). Entsprechend verläuft der Temperaturabfall bei der Aufnahme von Abkühlungskurven kontinuierlich, ohne daß irgendwann eine Erstarrungstemperatur (als zeitweilige Temperaturkonstanz oder infolge Unterkühlung eventuell als erneutes Ansteigen der Temperatur) auftritt. Bis zu Temperaturen unter 140° bleiben die Schmelzen dabei plastisch und gut verformbar.

Für das Schmelzverhalten der Cholsäure sind also drei Eigenschaften besonders bemerkenswert:

1. Plastizität beim Abkühlen,
2. Erstarren zu a m o r p h e n , glasartigen Massen,
3. variabler Gehalt an Cholsäurekondensaten.

Zu 1:

Die Plastizität beim Abkühlen verleiht Cholsäureschmelzen manche Eigenschaften von Thermoplasten, einer Stoffgruppe, die in neuester Zeit als mögliche Hilfsstoffe in der pharmazeutischen Technologie Beachtung findet¹³⁾. Durch die Anwendung der Verfahrenstechnik aus der Kunststoffverarbeitung eröffnen sich damit neue Möglichkeiten zur Herstellung arzneistoffhaltiger Formlinge.

Zu 2:

Bedingt durch die Struktur der erkalteten Schmelzen, insbesondere weil sie völlig amorph sind, ergeben sich Beziehungen zu Natur- und Kunst-, vor allem Gießharzen und damit zu wichtigen, in der pharma-

zeutischen Technologie zu Lacken verwendeten Hilfsstoffen. Weitere Beziehungen bestehen überhaupt zu den schmelzbaren Polymeren, von denen neben den unverzweigten Polyestern vor allem Polyäthylenglykole angeführt seien.

Cholsäureschmelzen weisen also ähnliche Strukturmerkmale auf wie bisher mit bestem Erfolg bei den Einbettungs- und Umhüllungsverfahren verwendete Hilfsstoffe.

Zu 3:

Der Gehalt an Cholsäurekondensaten in der Schmelze läßt sich weiter durch den Zusatz von Flußmitteln oder vielleicht auch den Zusatz von Stoffen, die die Thermostabilität der Cholsäure erhöhen (möglicherweise Alkalicholate), verringern. Als Flußmittel wirken beim Schmelzen von Cholsäure/Arzneistoff-Gemischen - durch konzentrationsabhängig auftretende, mitunter erhebliche Schmelzpunktsdepressionen - auch die meisten Arzneistoffe.

2. Die Schmelze eines binären Gemischs aus Cholsäure und Arzneistoff mit Salicylsäure als Arzneistoff

a. Wahl der Arzneistoffkonzentration und des Arzneistoffs

Ist ein im sauren und alkalischen wässrigen Milieu löslicher Arzneistoff in einer amorphen Cholsäureschmelze molekular oder mikrokristallin verteilt, so ist, bei Konstanthalten der auflösungsgeschwindigkeitsbestimmenden Variablen, anzunehmen, daß sich eine Verzögerung der Auflösungsgeschwindigkeit des Arzneistoffs um so eher erreichen läßt, je niedriger die Arzneistoffkonzentration in der Schmelze ist. Deshalb sollte zuerst die Freisetzungsgeschwindigkeit aus einer Schmelze mit relativ niedrigem Arzneistoffgehalt untersucht werden. Als Arzneistoff wurde die sich durch ihre einfache Analytik auszeichnende Salicylsäure (Molgew. 138, 12; Fp. 158,3°¹⁴⁾) gewählt.

b. Schmelzen binärer Gemische

Wird ein binäres Gemisch fester, thermisch s t a b i l e r Stoffe, z.B. ein Gemisch aus Einbettungs- und Arzneistoffkomponente geschmolzen, kann es, unter der Voraussetzung der völligen Mischbarkeit der geschmolzenen Komponenten, zur Bildung neuer Verbindungen (Komplexe, Einschlußverbindungen, Salze o.ä.) oder, wenn dies nicht der Fall ist, zur Entstehung eines Eutektikums oder von festen Lösungen kommen^{6,15)}. Bilden sich in der Schmelze keine neuen Verbindungen und keine festen Lösungen, können nach dem Erkalten, je nach Zusammensetzung des binären Gemischs vor dem Schmelzen, vorliegen:

1. Kristalle reinen Arzneistoffs und Mischkristalle,
2. Kristalle reinen Einbettungsstoffs und Mischkristalle,
3. nur Mischkristalle (eutektisches Gemisch).

Die Größe entstehender Kristalle ist dabei entscheidend von der Geschwindigkeit abhängig, mit der abgekühlt wird. Bei niedrigem Arzneistoffanteil liegt der Arzneistoff in der erstarrten Schmelze in der Regel in Mischkristallen vor. Der Anteil reiner Kristalle des zweiten, als Einbettungssubstanz vorgesehenen Hilfsstoffs, nimmt ab, wenn sein Anteil am binären Gemisch abnimmt, solange, bis das eutektische Gemisch erreicht ist. Wird ein höherer Arzneistoffanteil als der dem eutektischen Gemisch entsprechende eingesetzt, entstehen beim Abkühlen der Schmelze auch reine Arzneistoffkristalle.

Arznei- und Hilfsstoff können aber auch feste Lösungen bilden, wenn beide gegenseitig in der sich abkühlenden, erstarrenden Schmelze löslich sind.

c. T h e r m i s c h e Analyse binärer Gemische mit Cholsäure

Weil die Cholsäure beim Erhitzen sehr instabil ist und sich in einer Schmelze ständig die Konzentrationen der Cholsäure und der vier entstehenden Cholsäurekondensate ändern, ist die thermische Analyse eines binären Gemischs⁶⁾ aus Cholsäure und Arzneistoff außerordentlich erschwert.

1. Es ist mittels der üblichen Methoden nur in Ausnahmefällen möglich, festzustellen, ob aus der Cholsäure oder deren Kondensaten und dem Arzneistoff ein oder mehrere neue Verbindungen entstehen (Ausnahmen hauptsächlich dann, wenn die neue Verbindung einen sehr hohen Schmelzpunkt hat oder gut kristallisiert).
2. Es wären mehrere Eutektika möglich. Diese sind ebenfalls schwer zu ermitteln, da auch sie von der sich dauernd ändernden Konzentration der Cholsäure und deren Kondensaten abhängig sind.
3. Es ist auch nicht ohne weiteres möglich, festzustellen, ob ein Arzneistoff in der erstarrten Schmelze als feste Lösung vorliegt. Denn obwohl die Cholsäureschmelzen nach dem Erstarren glasartig amorph sind, kann man nur bei höherem Arzneistoffanteil aus der dann zunehmenden Kristallinität entscheiden, ob eine bestimmte Arzneistoffmenge n i c h t als feste Lösung enthalten ist. Wenn sich nämlich in abkühlenden Cholsäure/Arzneistoff-Schmelzen (Kofler-Mikroskop) bei h ö h e r e m Arzneistoffanteil Kristalle bilden und Größe und Menge der Kristalle mit dem Arzneistoffanteil zunehmen und diese Kristalle aus reinem Arzneistoff bestehen, kann die k r i s t a l l i n e Arzneistoffmenge nicht als feste Lösung vorliegen. Aber auch die neben der Cholsäure in der Schmelze enthaltenen Cholsäurekondensate könnten mit dem Arzneistoff eine feste Lösung bilden.

d. Die für die Untersuchung der Lösungskinetik verwendete, erstarrte Cholsäureschmelze mit 7,74 % Salicylsäure

d₁. Kristallinität

In der erstarrten Cholsäure/Salicylsäure-Schmelze mit 7,74 % Salicylsäure (Erweichungspunkt $\sim 109^{\circ}$) sind polarisationsmikroskopisch keine Kristallinitätsmerkmale festzustellen. Die Salicylsäure muß also so gut dispergiert sein, daß die Größe eventueller Salicylsäurekristalle unterhalb des Auflösungsvermögens des Polarisationsmikroskops liegt. Daß in dieser Schmelze nach dem Abkühlen auch röntgenographisch keine kristalline Salicylsäure nachgewiesen werden kann, ist jedoch nicht

unbedingt ein Beweis dafür, daß eine feste Lösung vorliegen muß. In Cholsäureschmelzen mit geringfügig höherem Salicylsäuregehalt ist, wie die röntgenographische Untersuchung zeigt, kristalline Salicylsäure nachweisbar.

d₂. Zusammensetzung der erstarrten Schmelze

Mittels DC-Analyse sind Cholsäure, die vier Cholsäurekondensate und Salicylsäure, jedoch keine Salicylsäurederivate nachweisbar.

Mittleres Molekulargewicht der Schmelze: 385.

Salicylsäuregehalt: 7,74 %.

Cholsäuregehalt: ~73,7 %.

Gehalt an Choloylcholsäuren und

Cholsäureanhydrid: 18,5 % (Cholsäureanhydridgehalt < 0,9 %).

Das Verhältnis eingesetzte Cholsäure zur in der erstarrten Schmelze vorliegenden Cholsäure und deren Kondensaten ist - unabhängig vom Salicylsäuregehalt - das gleiche wie in unter analogen Schmelz- und Abkühlungsbedingungen bereiteten Cholsäureschmelzen ohne Arzneistoffzusatz (vgl. Schmelzen B, S. 8). Das Molverhältnis Salicylsäure: [Cholsäure + Cholsäurekondensate (mittleres Molgew. 453)] beträgt 1 : 3,65, was etwa 4 Einheiten bzw. Molekülen monomerer Cholsäure pro Salicylsäuremolekül entspricht (Salicylsäure/Desoxycholsäure-Einschlußverbindung : Molverhältnis ~1 : 1⁵⁾).

d₃. IR-Spektren

Die Abschwächung der Bande der endständigen Carboxylgruppen bei 1710 cm⁻¹ ist auffallend ebenfalls etwa dreimal so stark wie die reiner Cholsäure in der Konzentration 1/2. In den IR-Spektren finden sich keine Hinweise auf nicht assoziierte OH-Valenzschwingungen der Salicylsäure: In der Cholsäureschmelze liegt die Salicylsäure chelatisiert vor, also nicht wie in der Desoxycholsäure-Einschlußverbindung⁵⁾.

3. Die in vitro-Freigabegeschwindigkeit eines Arzneistoffs (Salicylsäure) aus einer erstarrten, zerkleinerten und nach Kornklassen getrennten Schmelze eines binären Cholsäure/Arzneistoff-Gemischs (bei konstantem Arzneistoffgehalt der Schmelze)

a. Unterscheidungsmerkmale verschiedener Teilchengrößenfraktionen nach Zerkleinern und Fraktionieren der Schmelze

Beim Zerkleinern der Cholsäure/Salicylsäure-Schmelze erhält man ein stofflich homogenes Korngemisch, dessen Zusammensetzung sich durch Größe, Oberflächenform der Teilchen usw. unterscheidet. Die zerkleinerte Schmelze wurde durch Aussieben nach der Korngröße fraktioniert (Tab. 1).

Alle Fraktionen haben den gleichen Salicylsäuregehalt (7,74 %).

Fraktion	Maschenweite [mm]	Mittlere Korngröße [mm]	Sieb-rück-stand [g]	Rück-stands-summe [g]	Sieb-rück-stand [%]	Rückstands-summe [%]
I	2,500-2,000	2,250	2,90	2,90	3,4	3,4
II	2,000-1,600	1,800	3,98	6,88	4,7	8,1
III	1,600-1,000	1,300	10,76	17,64	12,8	20,9
IV	1,000-0,630	0,815	11,91	29,55	14,2	35,1
IVa	1,000-0,75	0,88	4,37	22,01	5,2	29,9
IVb	0,75 -0,630	0,69	7,50	29,51	9,0	35,1
V	0,630-0,400	0,515	14,90	44,41	17,7	52,8
Va	0,630-0,50	0,57	5,25	34,76	6,2	41,3
Vb	0,50 -0,400	0,45	9,62	44,38	11,4	52,7
VI	0,400-0,315	0,358	4,80	49,18	5,7	58,4
VII	0,315-0,200	0,258	8,76	57,94	10,4	68,8
VIII	0,200-0,125	0,163	8,66	66,60	10,3	79,1
IX	0,125	(0,062)	17,48	84,08	20,8	99,9

Tab. 1: Untersuchte Korngrößenfraktionen. Die Kornklassen IV und V wurden nochmals in Grob- und Feingut (Fraktionen a und b) getrennt.

b. Anwendbarkeit des Gesetzes von Noyes-Whitney

Die Auflösungsgeschwindigkeit eines festen Stoffes ist von den an den Phasengrenzflächen möglichen physikalischen Reaktionen abhängig. Vielfach lassen diese sich durch die von Noyes-Whitney 1897 gefundene Beziehung¹⁶⁾ -

$$\frac{dc}{dt} = k' (c_s - c_t)$$

bzw. für $k' = k \cdot S$

$$\frac{dc}{dt} = k \cdot S (c_s - c_t) \quad (\text{Gleichung 1})$$

c_s = Sättigungskonzentration; c_t = Konzentration zur Zeit t ;

S = Festkörperoberfläche; k' , k = Konstanten -

beschreiben. Unter Einbeziehung des Fickschen Gesetzes

$dn = -Dq\left(\frac{\partial c}{\partial x}\right)_0 \cdot dt$ wird Gl. 1 zu

$$\frac{dc}{dt} = \frac{DS}{V\delta}(c_s - c_t) \quad (\text{Gleichung 2})$$

δ = Dicke der an der Festkörperoberfläche S adhärrierenden, gesättigten Flüssigkeitsschicht; V = Lösungsmittelvolumen; D = Diffusionskoeffizient. D hat die Dimension $\text{cm}^2 \cdot \text{sec}^{-1}$ und ist in konzentrierten Lösungen auch konzentrationsabhängig.

Unter den Versuchsbedingungen lassen sich die Parameter der Gl. 2 für Cholsäure/Salicylsäure-Schmelzen als Stoffgemische, deren Löslichkeit und damit Auflösungsgeschwindigkeit bei konstantem pH-Wert in der Reihenfolge Salicylsäure > Cholsäure > Choloylcholsäuren > Cholsäureanhydrid abnimmt, niemals exakt über längere Zeit konstant halten. Wenn man D , V , δ und c_s als für jeden pH-Wert des Lösungsmittels unter den Versuchsbedingungen trotzdem - wenigstens bei Lösungsbeginn - als konstant annimmt, so ist zwar $\frac{dc}{dt}$ der Salicylsäure hauptsächlich von der Größe der Kornoberfläche vor Lösungsbeginn abhängig, aber das Gesetz von Noyes-Whitney kann folglich weder auf die Auflösungsgeschwindigkeit der Schmelze, noch die Freisetzungsgeschwindigkeit

keit der Salicylsäure oder eines anderen Bestandteils aus der Schmelze angewendet werden. Die Auflösungsgeschwindigkeit der in der Schmelze enthaltenen Stoffe wird vielmehr von komplizierteren Vorgängen bestimmt (vgl. S. 30ff.).

c. Die Freigabegeschwindigkeit der Salicylsäure in Abhängigkeit vom pH-Wert wässriger Lösungsmittel bei gleicher Korngröße

Die Auflösungsgeschwindigkeit aller schwachen Säuren nimmt in wässrigen Lösungsmitteln mit steigendem pH-Wert zu. Bei reiner Salicylsäure erfolgt diese Zunahme kontinuierlich (Abb. 2).

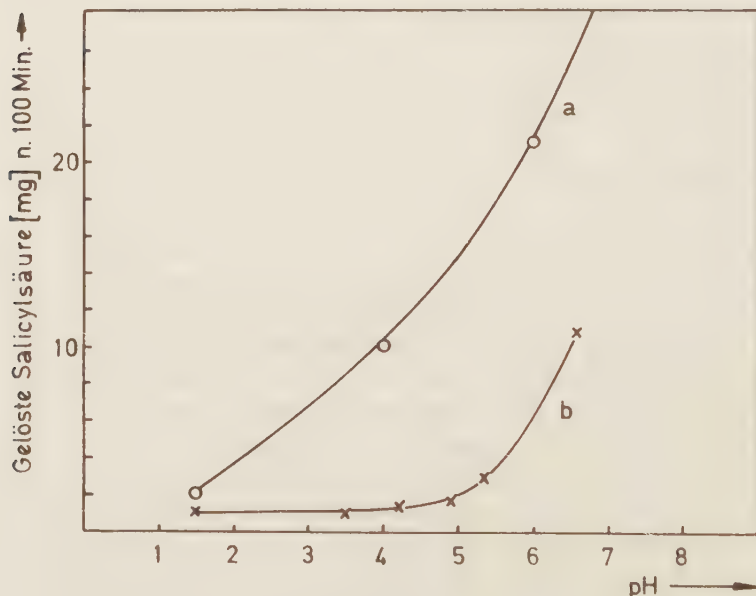


Abb. 2: Auflösungsgeschwindigkeit der Salicylsäure in Abhängigkeit vom pH-Wert des Lösungsmittels

- a. reine Salicylsäure bei konstanter Oberfläche (1 cm^2) nach L. Lachman e.a.¹⁷⁾
- b. aus der Schmelze (7,74 % Salicylsäure) eines Cholsäure/Salicylsäure-Gemischs (Korngrößenfraktion III, Einwaage 0,3333 g).

Hingegen ist die Freigabegeschwindigkeit der Salicylsäure aus einer einheitlichen Korngrößenfraktion (Fraktion III) der untersuchten Schmelze im pH-Bereich zwischen 1,10 und ca. 3,5 vom pH-Wert des Lösungsmittels unabhängig, nimmt bei pH-Werten $>3,5$ bis etwa pH 5,0 nur geringfügig zu und wird dann, bei pH-Werten $>5,0$, sehr schnell größer (Abb. 2).

In Abb. 3 sind die Lösungsgeschwindigkeiten aus der gleichen Korngrößenfraktion in pH-Abhängigkeit gezeigt.

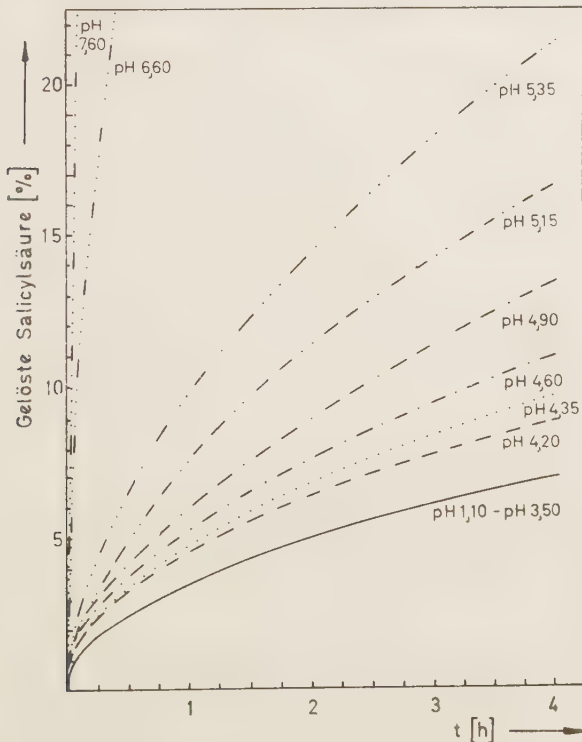


Abb. 3: Freigabegeschwindigkeit der Salicylsäure aus der Korngrößenfraktion III in Abhängigkeit vom pH-Wert wässriger Lösungsmittel.

Verbindet man die zu bestimmten Zeiten pH-abhängig freigesetzten Salicylsäuremengen, so läßt sich aus den erhaltenen Kurven die Freisetzungsgeschwindigkeit der Salicylsäure aus einer bestimmten Korngrößenfraktion für die im menschlichen Verdauungstrakt die Auflösungsgeschwindigkeit bestimmenden pH-Werte entnehmen (Abb. 4). Weiterhin zeigen diese Kurven, daß die Löslichkeit der Cholsäure zwischen pH 1,1 und pH 3,5 konstant ist, bis pH 5,0 langsam und dann sehr schnell ansteigt.

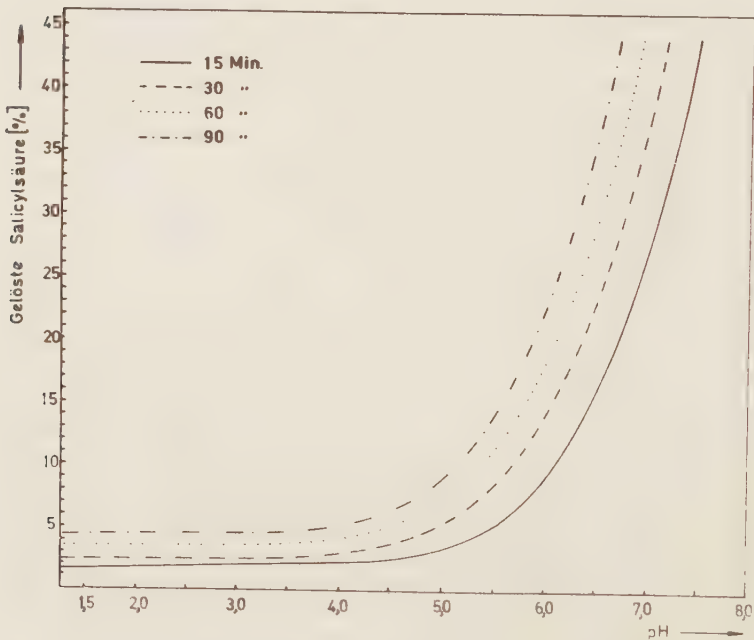


Abb. 4: Aus der Korngrößenfraktion III nach 15, 30, 60 und 90 Min. freigesetzte Salicylsäuremengen in Abhängigkeit vom pH-Wert der Lösungsmittel.

Bereits aus diesen Untersuchungen wird deutlich, daß sich die Auflösungsgeschwindigkeit eines Arzneistoffs mit Cholsäure als Hilfsstoff verzögern läßt: während die Auflösungsgeschwindigkeit reiner Salicylsäure mit steigendem pH-Wert des Lösungsmittels kontinuierlich zu-

nimmt, ist das bei der Salicylsäure der vorliegenden Schmelze erst bei höheren pH-Werten der Fall.

d. Die Freigabegeschwindigkeit der Salicylsäure in Abhängigkeit von der Korngröße bei konstantem pH-Wert (pH 1,35, pH 6,60 und pH 7,60)

Um einen Überblick über die Kinetik der Freigabe- bzw. Freisetzungsgeschwindigkeit der Salicylsäure $\frac{dc}{dt}$ zu erhalten und Möglichkeiten aufzufinden, um $\frac{dc}{dt}$ - auch in vivo - zu verzögern, wurden Untersuchungen über die Freigabegeschwindigkeit der Salicylsäure aus den verschiedenen Korngrößenfraktionen bei

1. pH 1,35 - entsprechend etwa dem pH-Wert des menschlichen Magensaftes¹⁸⁾,
2. pH 6,60 - ~pH-Wert des Inhalts des menschlichen Dünndarms,
3. pH 7,60 - ~pH-Wert in den dem Dünndarm folgenden Darmabschnitten

durchgeführt.

Je kleiner die Korngröße einer Fraktion ist, desto größer ist die spezifische Oberfläche und mit kleinerem Korn nimmt die an der Oberfläche für das Lösungsmittel erreichbare Salicylsäuremenge zu (Abb. 5, 6, 7a und b).

In den Abb. 6 und 7a wird das Heranrücken von IVa und b und Va und b an die nächst höheren oder kleineren Korngrößenfraktionen bei Erhöhung der Trenngrenze durch das „gründliche“ Fraktionieren von Hand deutlich.

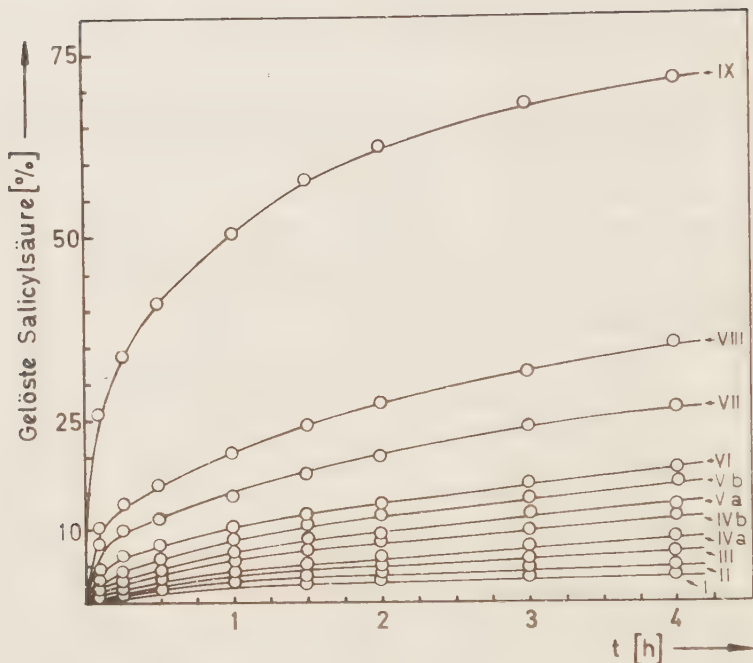


Abb. 5: Freisetzungsgeschwindigkeit der Salicylsäure aus der Schmelze eines Cholsäure/Salicylsäure-Gemischs (7,74 % Salicylsäure) in Abhängigkeit von der Korngröße (Fraktionen I bis IX) bei pH 1,35.

Weil die Partikel der Fraktionen VI bis IX nach dem Eintragen in stärker acides Medium zusammenklumpen, wurden sie bei den Versuchen bei pH 1,35 mit der gleichen Menge gut gepulverter Cholsäure (0,3333 g) vermischt in das Lösungsmittel gegeben. Da durch die große Oberfläche der ungeschmolzenen Cholsäure diese schneller in Lösung geht als die der Matrix, liegen andere Lösungsverhältnisse vor: einerseits wird die Sättigungskonzentration der Cholsäure schneller erreicht als es bei diesen Fraktionen durch die größere Oberfläche pro Einwaage an Schmelze der Fall wäre, jedoch wird auch die Freisetzungsgeschwindigkeit der an der Oberfläche der Körnchen inkorporierten Salicylsäure in den ersten 5 Minuten etwas beschleunigt.

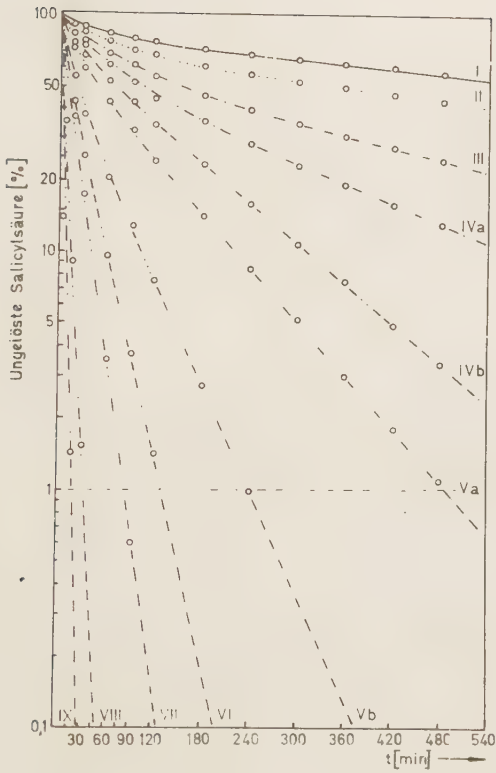


Abb. 6: Freisetzungsgeschwindigkeit der Salicylsäure aus der Schmelze eines Cholsäure/Salicylsäure-Gemischs (7,74 % Salicylsäure) in Abhängigkeit von der Korngröße (Fraktionen I bis IX) bei pH 6,60.

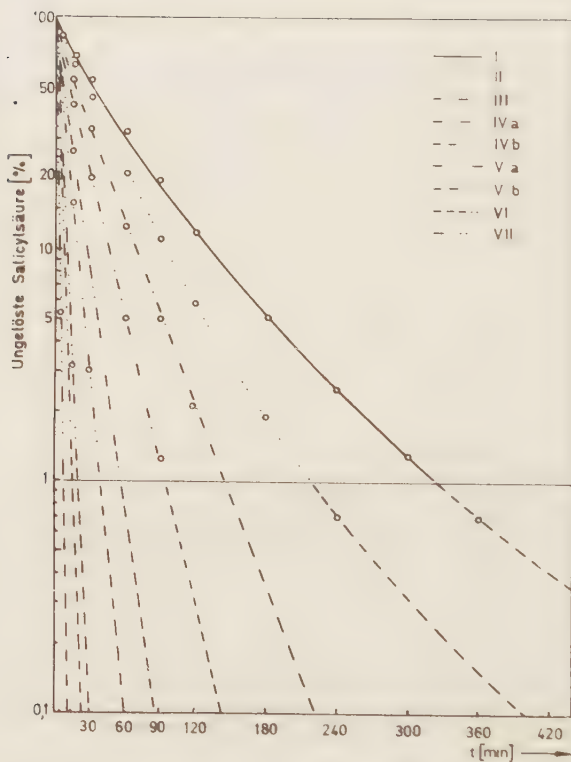


Abb. 7a: Freisetzungsgeschwindigkeit der Salicylsäure aus der Schmelze eines Cholsäure/Salicylsäure-Gemischs (7,74 % Salicylsäure) in Abhängigkeit von der Korngröße (Fraktionen I bis VII) bei pH 7,60.

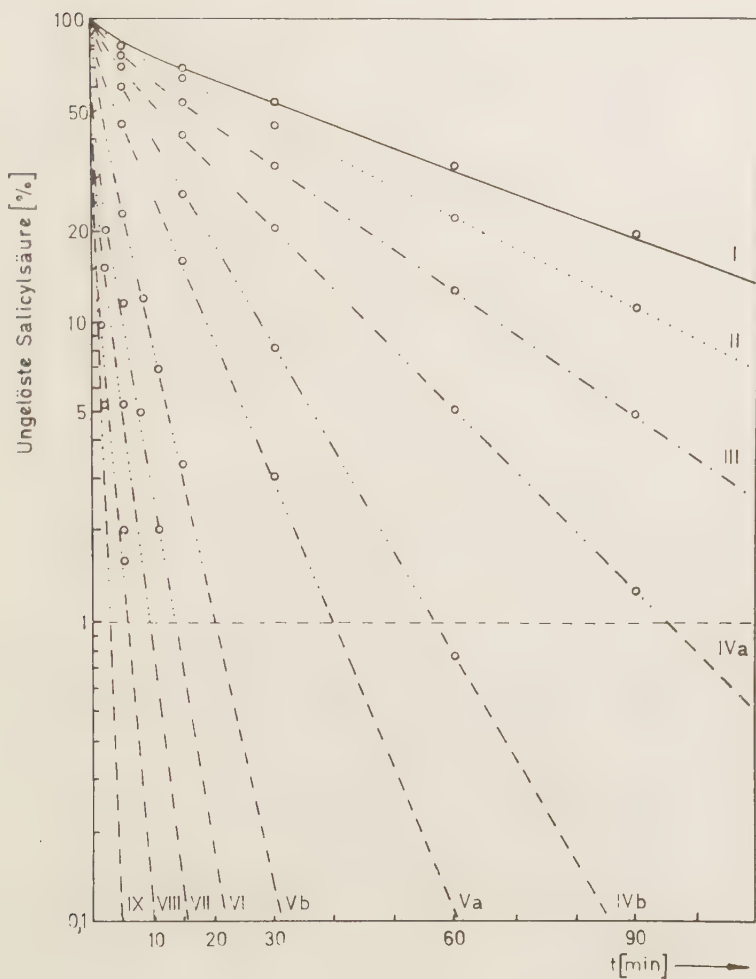


Abb. 7b: Freisetzungsgeschwindigkeit der Salicylsäure aus der Schmelze eines Cholsäure/Salicylsäure-Gemischs (7,74 % Salicylsäure) in Abhängigkeit von der Korngröße (Fraktionen I bis IX) bei pH 7,60.

d₁. Lösungskinetik

d_{1,1}. Formale Deutung der Lösungskinetik bei pH 6,60

Die vor Lösungsbeginn auf der Teilchenoberfläche verteilte Salicylsäure ist der Gesamtoberfläche der Teilchen proportional. Wird die Salicylsäure aus der Matrix herausgelöst, ändert sich dauernd das Verhältnis Gesamtoberfläche zur Salicylsäureoberfläche. Eine formale Deutung der Auflösungskinetik der Salicylsäure ohne Kenntnis und Berücksichtigung solcher Fakten und der wirklich ablaufenden Lösungsvorgänge läßt deshalb nur Schlüsse zu, die die Abhängigkeit der Freisetzungsgeschwindigkeit der Salicylsäure von vielen verschiedenen Konstanten auf die Abhängigkeit von einigen wenigen reduzieren und deshalb stark vereinfachen.

Wie aus Abb. 6 ersichtlich, erfolgt im untersuchten Bereich bis 9 Stunden die Freisetzung der Salicylsäure aus den Fraktionen unabhängig von der Teilchengröße deutlich in zwei Phasen. Die erste Phase (= Phase A) zeigt im semilogarithmischen System den Verlauf einer Kurve, die zweite, Phase B, den Verlauf einer Geraden (Abb. 8). In dieser zweiten Phase geht also die Salicylsäure nach einem Zeitgesetz 1. Ordnung in Lösung. Deshalb läßt sich Phase B durch die Geschwindigkeitskonstante 1. Ordnung k_B und die Halbwertszeit beschreiben. Da k_B mit wachsender Korngröße kleiner wird, nimmt die Halbwertszeit $t_{1/2}$ - da $t_{1/2} = \frac{0,693}{k_B}$ - mit wachsender Korngröße zu.

Phase A besteht wiederum - wie die graphische Lösung zeigt^{*)} - aus zwei verschiedenen Phasen, einer Anfangsphase A_I und der Phase A_{II}. In der Phase A_{II} erfolgt die Freigabe bzw. Auflösung der Salicylsäure mit einer aus z w e i Zeitgesetzen 1. Ordnung resultierenden Geschwindigkeit: die eine dieser Zeitreaktionen ist die gleiche

^{*)} Da die Freisetzungsgeschwindigkeiten in Abb. 6 jeweils Mittelwerte aus mehreren Meßreihen sind, gestattet die gesonderte Betrachtung der einzelnen Meßreihen wesentlich besserer Einblicke in die Lösungskinetik dieser Phase.

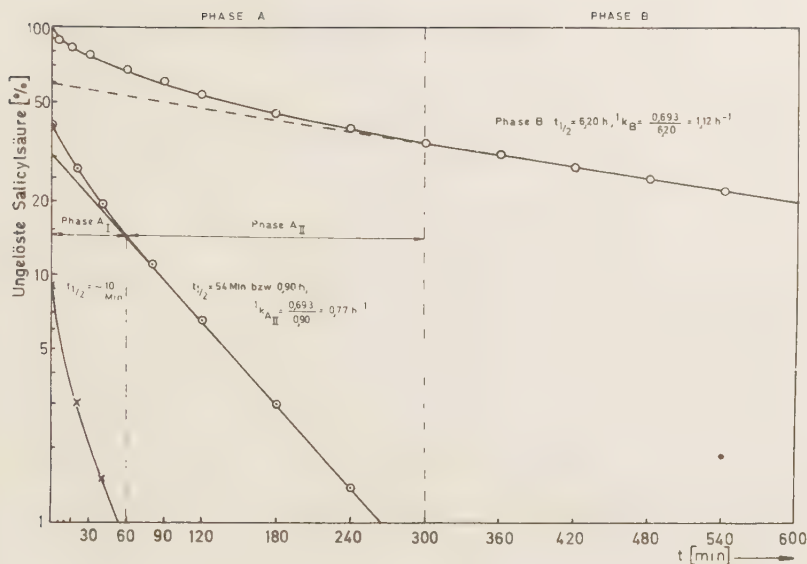


Abb. 8: Phasen der Freisetzungsgeschwindigkeit der Salicylsäure bei pH 6,60 aus einem Splittergranulat (Korngrößenfraktion III).

- o : Meßpunkte der Auflösungsgeschwindigkeit der Salicylsäure
- o : durch graphische Subtraktion der extrapolierten Phase B von der Auflösungsgeschwindigkeit der Salicylsäure erhaltene Punkte (Phase A)
- x : durch graphische Subtraktion der extrapolierten Phase A_{II} von der Phase A erhaltene Punkte (Phase A_I)

wie in Phase B mit k_B , die andere, zweite, hat die Geschwindigkeitskonstante $k_{A_{II}}$.

In der Anfangsphase erfolgt die Freisetzung der Salicylsäure mit einer Geschwindigkeit resultierend aus $k_{A_{II}}$, k_B sowie einer weiteren, dritten Geschwindigkeitskonstanten k_{A_I} . Zusammenfassend läßt sich die Freigabe - bzw. Auflösungsgeschwindigkeit der Salicylsäure aus allen Fraktionen also durch drei Phasen charakterisieren:

1. Anfangsphase A_I mit den Geschwindigkeitskonstanten k_{A_I} , ${}^1k_{A_{II}}$ und 1k_B ;
2. Phase A_{II} mit ${}^1k_{A_{II}}$ und 1k_B ;
3. Phase B mit 1k_B .

Für alle Fraktionen sind die zugehörigen Halbwertszeiten der Salicylsäurefreisetzung bei pH 6,60 für

$$k_{A_I} : t_{1/2} = < 10 \text{ Min.},$$

$${}^1k_{A_{II}} : t_{1/2} = < 1 \text{ Std.},$$

$${}^1k_B : t_{1/2} = < 16,5 \text{ Stunden.}$$

Es zeigt sich also, daß zwischen der Freigabe bzw. Auflösung eines Arzneistoffs aus Mehrstoffsystemen wie der untersuchten Schmelze nach Zerkleinern und Fraktionieren bei pH 6,60 und der Auflösung der meisten zerkleinerten, reinen Stoffe (Einstoffsysteme) bezüglich dieser Phasen scheinbar kein Unterschied besteht; im vorliegenden Fall erfolgt die Auflösungsgeschwindigkeit der Salicylsäure in Phase A und B wie die eines viel schwerer löslichen, reinen Stoffes - wahrscheinlich der Cholsäure.

Aus der Betrachtung der drei Geschwindigkeitskonstanten k_{A_I} , ${}^1k_{A_{II}}$ und 1k_B ergäben sich danach praktisch bei konstantem Arzneistoffgehalt der zerkleinerten Schmelze und darüber hinaus auch für Komprimierte, Gieß- und andere Formlinge, bei denen ein Arzneistoff in fester Cholsäure verteilt ist, mindestens drei Möglichkeiten, die Freisetzungsgeschwindigkeit zu beeinflussen, also auch noch weiter zu verzögern:

1. Da die Freisetzung in Phase B nach einem Zeitgesetz 1. Ordnung erfolgt, verhält sich die Gesamtheit der am Lösungsvorgang beteiligten Teilchen (nach dem Gesetz von Noyes-Whitney) in dieser Phase etwa wie Kugeln, Ellipsoide oder Rotationsparaboloide usw. eines reinen Stoffes, die kontinuierlich kleiner werden oder, wenn Kugeln, ihren Durchmesser kontinuierlich verkleinern. l_{k_B} kann demnach von der Oberfläche oder dem Durchmesser d bzw. dem Radius $r = \frac{d}{2}$ einer Kugel, die um so größer ist, je größer die Teilchen bei Lösungsbeginn waren, abhängig betrachtet werden.

2. Da die Auflösungsgeschwindigkeit in der Phase A aus l_{k_B} und $l_{k_{AII}}$ resultiert, könnte man $l_{k_{AII}}$ hauptsächlich von der Vielgestaltigkeit bzw. „Rauheit“, also der räumlichen Inhomogenität der Teilchenoberfläche und der dadurch bedingten größeren Oberfläche abhängig betrachten. Die durch räumliche Inhomogenität vergrößerte Oberfläche und die auf dieser Oberfläche für das Lösungsmittel erreichbare Salicylsäure nähme mit der Geschwindigkeitskonstanten $l_{k_{AII}}$ ab, d.h. die Freigabegeschwindigkeit würde sich mit $l_{k_{AII}}$ l_{k_B} nähern, also dem Zustand der Teilchen, in dem diese die Salicylsäure wie Kugeln freigeben. Auch bezüglich der Phase mit $l_{k_{AII}}$ unterscheiden sich die Freigabe der Salicylsäure aus den untersuchten Fraktionen der Schmelze und die Auflösung eines reinen Stoffes bzw. eines Einstoffsystems formal also offensichtlich nicht.

$l_{k_{AII}}$ unterscheidet sich für die Fraktionen I, II, III und auch noch IVa nur wenig, wird dann aber mit größerem Zerteilungsgrad der Schmelze rasch größer. Deshalb verhalten sich also offensichtlich die Teilchen in ihrer Gesamtheit um so eher wie Kugeln, je kleiner die Partikel bei Lösungsbeginn sind. $l_{k_{AII}}$ wäre deshalb zugleich auch ein Maß für die räumliche Inhomogenität bzw. „Rauheit“ der Teilchen. $l_{k_{AII}}$ ließe sich danach eliminieren, wenn man den Teilchen Kugelgestalt oder eine andere Form mit möglichst kleiner, also auch möglichst „glatter“ Oberfläche geben würde. Da die Auflösungsgeschwindigkeit der Salicylsäure mit $l_{k_{AII}}$ beschleunigt wird, würde diese Methode insbesondere bei den Teilchengrößen der Fraktion IVa und größer (III, II und I) zu einer weiteren, wesentlichen Verzögerung der Freisetzungsgeschwindigkeit der Salicylsäure führen.

3. Der Unterschied im Lösungsverhalten zwischen der Schmelze und einem reinen Stoff müßte deshalb hauptsächlich auf die Anfangsphase (durch Beeinflussung von k_{A1}) beschränkt sein. Es wäre anzunehmen, daß k_{A1} bei konstantem Arzneistoffgehalt der Schmelze von mehreren anderen, die Auflösungsgeschwindigkeit der Salicylsäure beeinflussenden Parametern abhängig wäre. Hauptsächlich wird zwar k_{A1} von der an der Oberfläche bei Beginn des Lösungsvorgangs vom Lösungsmittel sofort erreichbaren (und mit dem Zerkleinerungsgrad ansteigenden) Salicylsäuremenge abhängen. Für letztere Annahme spräche, daß sich sehr schnell stabile Verhältnisse einstellen, denn die mit der Geschwindigkeitskonstanten k_{A1} ablaufende Teilreaktion hat bei pH 6,60 eine maximale Halbwertszeit von < 10 Minuten. Es sollte jedoch noch andere Parameter geben, da erstens die Halbwertszeit der Phase A_1 noch relativ lang ist und zweitens beim Vergleich der k_{A1} -Werte der einzelnen Fraktionen keine gute Relation zur Teilchengröße gefunden werden kann; außerdem ergibt k_{A1} im semilogarithmischen Koordinatensystem keine Gerade (Reaktion 1. Ordnung).

d_{1,2}. Formale Deutung der Lösungskinetik bei pH 7,60

Auch die isolierte Betrachtung einzelner, die Freisetzungsgeschwindigkeit der Salicylsäure wiedergebender Kurven bei pH 7,60 (Abb. 7b, aber auch 7a) kann zu unvollständigen Folgerungen führen. Vorliegender Fall ist ein gutes Beispiel dafür, daß bei der Untersuchung und Deutung der Kinetik der Freisetzungsgeschwindigkeit eines Arzneistoffs aus einem zerkleinerten, homogenen Mehrstoffsystem ohne Fraktionierung - wenn nur die Teilchenoberfläche berücksichtigt wird - wichtige kinetische Daten verborgen bleiben können: Nach Abb. 9 wird die Salicylsäure bei pH 7,60 nur in zwei Phasen, einer Startphase und einer Endphase freigesetzt. Die Endphase mit 1k_E entspräche der Phase B mit 1k_B bei pH 6,60 (Abb. 6) und die Startphase, in der sich $\frac{dc}{dt}$ mit 1k_S 1k_E annähert, dann der Phase A bei pH 6,60 mit k_{A1} und $^1k_{A11}$. Danach gäbe es formal wieder keine Unterschiede zwischen der Freigabe der Salicylsäure aus der Schmelze und der Auflösung eines reinen Stoffes. Letzterer wäre lediglich schwerer löslich als die Salicylsäure; es verschwindet sogar k_{A1} und damit der Hinweis auf die Existenz weiterer Parameter, die die

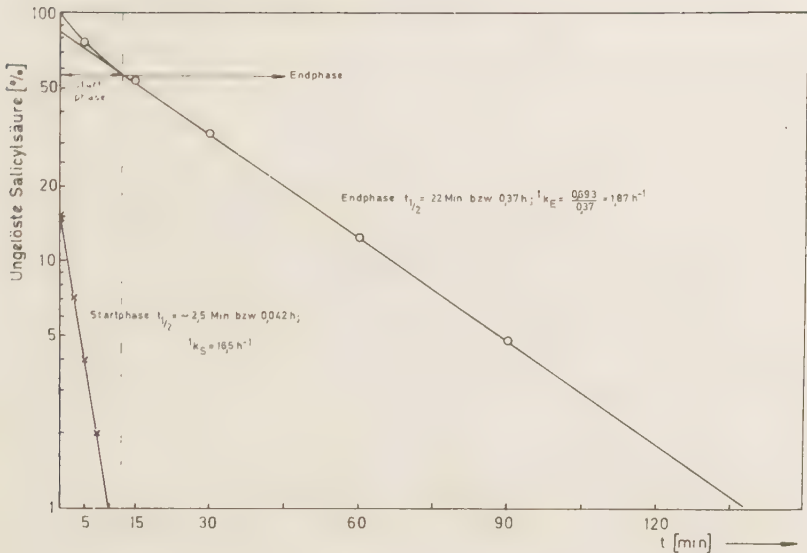


Abb. 9: Phasen der Freisetzungsgeschwindigkeit der Salicylsäure bei pH 7,60 (Korngrößenfraktion III).

- o : Meßpunkte der Auflösungsgeschwindigkeit der Salicylsäure
- x : durch graphische Subtraktion der extrapolierten Endphase von der Auflösungsgeschwindigkeit der Salicylsäure erhaltene Punkte (Startphase).

Freigabegeschwindigkeit der Salicylsäure aus der Schmelze beeinflussen.

Für alle untersuchten Fraktionen sind $k_E = > 1,05 \text{ h}^{-1}$ und die zugehörigen Halbwertszeiten $t_{1/2} = < \sim 40 \text{ Min.}$ und $k_S = > 16,3 \text{ h}^{-1}$, zugehörige $t_{1/2} = < \sim 2,5 \text{ Minuten.}$

Auch bei pH 7,60 werden die Halbwertszeiten mit dem Zerteilungsgrad kürzer und die Geschwindigkeitskonstanten größer. Die Abnahme von k_E im Vergleich zu k_B und von k_S im Vergleich zu k_{AII} und k_{AI} bzw. die Abnahme der Halbwertszeiten besagt aber lediglich, daß sich die Löslichkeit des vermeintlichen „neuen“ reinen Stoffs oder

- bei Kenntnis, daß ein Mehrstoffsystem vorliegt - daß sich die Löslichkeit bzw. Freisetzungsgeschwindigkeit der Salicylsäure bei pH 7,60 von der bei pH 6,60 durch eine Zunahme unterscheidet und irgendwelche Parameter, die die Auflösungsgeschwindigkeit bei pH 6,60 durch k_{AI} beeinflussen, nicht mehr wirksam sind.

Abb. 7a und b machen weiterhin deutlich, daß die vereinfachenden Effekte mit abnehmender Teilchengröße und einer Verkürzung der Beobachtungszeiten, selbst bei großen Partikeln, zunehmen. Denn nur aus Abb. 7b, also nur bei großen Teilchen (Fraktionen I und II) und langen Beobachtungszeiten wird deutlich, daß eine weitere Konstante 1k auf $\frac{dc}{dt}$ einwirkt bzw. zu einer Änderung $-d(\frac{dc}{dt})$ führt, nämlich $k = 1,4 \left[\text{mm}^{-1} \cdot \text{Min.}^{-1} \right]$ (vgl. S. 44). Nunmehr ist wieder eine „Analogie“ zu pH 6,60 hergestellt und es wäre die - falsche - Deutung möglich:

$$k \triangleq ^1k_B,$$

$$^1k_E \triangleq ^1k_{AII},$$

$$^1k_S \triangleq k_{AI}.$$

Richtig kann man diese Konstanten aber nur deuten, wenn man die ablaufenden Lösungsvorgänge kennt.

e. Der Auflösungs Vorgang

Die Freisetzungsgeschwindigkeit der Salicylsäure in Abhängigkeit von der Teilchengröße und vom pH-Wert des Lösungsmittels kann mathematisch recht einfach an Hand von nur drei verschiedenen übergeordneten, sich jeweils auf mehrere Einzelvorgänge zurückführende Geschwindigkeitskonstanten (k_{AI} , $^1k_{AII}$ und 1k_B bzw. 1k_S und 1k_E sowie eine weitere Konstante k) beschrieben und durch deren Beeinflussung (indem man versucht, diese möglichst klein zu halten) verzögert werden. Aber auch aus der Betrachtung einzelner physikalischer Reaktionen während der Freigabe der Salicylsäure ergeben sich Möglichkeiten, die Freisetzungsgeschwindigkeit eines Arzneistoffs aus einer Cholsäureschmelze oder aus anderen Cholsäure/Arzneistoff-Konstruktionen noch weiter zu verzögern.

e₁. Quellen, Gelcharakter

Teilchen einer Cholsäureschmelze oder mit Cholsäureschmelzen überzogene Dragees oder Teilchen der Schmelzen eines Cholsäure/Arzneistoff-Gemischs mit niedrigem Arzneistoffgehalt fühlen sich, wenn sie längere Zeit in verdünnten Säuren, z.B. künstlichem Magensaft, gelegen haben, weich an. Dies auffallende Verhalten könnte auf einem Quellen der äußeren Schicht oder einem Herauslösen der Salicylsäure oder der Cholsäure aus dieser Schicht, die dann im wesentlichen nur noch aus Cholsäuredimeren bestehen würde, beruhen.

Unter einem Planprojektionsmikroskop wurden Teilchen der Schmelze des Cholsäure/Salicylsäure-Gemischs (Fraktion Vb) in auf 37° erwärmten künstlichem Magensaft (entsprechend einer verdünnten Salzsäure mit pH 1,35) suspendiert:

Zunächst werden die Teilchen etwas kleiner und dann größer als sie ursprünglich waren. Neben dieser Zunahme des Volumens werden die Randzonen transparenter und scharfe Ecken und Kanten verschwinden. Die Begrenzungsflächen erscheinen zunehmend aus Flächenabschnitten rotierender Kurven zusammengesetzt. Bekommen die gequollenen Teilchen Kontakt mit Gasbläschen, so wird nur die Oberfläche der Teilchen, nicht aber die Oberfläche der Gasbläschen deformiert; die Teilchenoberfläche stülpt sich meniskusförmig aus.



Da aus dem die Oberfläche dieser Teilchen bildenden Gel in künstlichem Magensaft aber nach mehreren Stunden ebenfalls Gerüste werden, kann die Fähigkeit zu quellen und Gele zu bilden, nicht auf die Cholsäuredimeren beschränkt sein, sondern die Cholsäureschmelzen schlechthin müssen Gele bilden können.

Bei pH 6,60 und pH 7,60 wird die Gelbildung infolge besserer Löslichkeit der Cholsäure be- oder verhindert.

e₂. Gerüstbildung

Neben den Quellvorgängen ist eine Gerüstbildung zu beobachten: bei pH 1,35 werden die Teilchen nach Stunden, bei pH 6,60 nach etwa 10 Min. und bei pH 7,60 vor 5 Min. trübe. Diese Trübung wird durch ein weißes, mit den Fingern verreibbares Gerüst hervorgerufen, das, wie DC-Analyse und Molekulargewichtsbestimmungen zeigen, aus Choloylcholsäuren und Cholsäureanhydrid, neben Cholsäureresten, besteht. Läßt man bei pH 6,60 auf Partikel, bei denen innerhalb der Beobachtungszeit die Salicylsäure vollständig freigegeben wird, das Lösungsmittel noch länger einwirken, so bestehen dann die Gerüste nahezu ausschließlich aus den Cholsäuredimeren.

Die Gerüstbildung erfolgt, weil bei den untersuchten pH-Werten zuerst die Salicylsäure und dann die Cholsäure aus der Schmelze herausgelöst werden. Die Choloylcholsäuren sind bei pH 1,35 und pH 6,60 kaum, jedoch bei pH 7,60 löslich. Sie lösen sich aber beträchtlich langsamer, als die Chol- und Salicylsäure. Hingegen ist das Cholsäureanhydrid stets unlöslich. Deshalb bleibt auch das Gerüst bei pH 6,60 und 1,35 erhalten, während es bei pH 7,60 bis auf Reste unwägbarer Mengen Cholsäureanhydrid löslich ist, verschwindet aber erst nach der 100 %igen Salicylsäurefreigabe wesentlich später. Bei Fraktionen, bei denen nach Abbruch der Löslichkeitsuntersuchungen bei pH 1,35 und pH 6,60 die Salicylsäure zu weniger als 100 % freigesetzt wird, kommt unter dem Gerüst beim Lösen in Äthanol der glasartige Kornrest wieder zum Vorschein.

e₃. Diffusionsvorgänge

Quellvermögen und Gerüstbildung der untersuchten Schmelze zeigen, wie sehr die Auflösungs- bzw. Freisetzungsgeschwindigkeit der Salicylsäure von Diffusionsvorgängen abhängig ist, also durch Diffusionsvorgänge auch verzögert werden kann.

Am geringsten ist der Einfluß der Diffusionsvorgänge auf $\frac{dc}{dt}$ der Salicylsäure dann, wenn die Matrix gut löslich ist (pH 7,60). Trotzdem nimmt auch bei pH 7,60 die Auflösungsgeschwindigkeit in der Reihenfolge Salicylsäure > Cholsäure > Choloylcholsäuren >> Cholsäureanhydrid ab, so daß die gelöste Salicyl- und die gelöste Cholsäure

durch das Gerüst hindurchdiffundieren müssen. Auch die Diffusionsgeschwindigkeit wird in der Reihenfolge Salicylsäure > Cholsäure > Choloylcholsäuren infolge der steigenden Molekülgröße und fallenden Löslichkeit kleiner.

Am deutlichsten wird der Einfluß der Diffusionsvorgänge bei pH 1,35. Hier kann man folgende Einzelschritte annehmen:

1. gelöste Salicyl- und Cholsäure diffundieren aus der Teilchenoberfläche in das Lösungsmittel,
2. Diffusion von Lösungsmittel in die Teilchenoberfläche bewirkt Quellen,
3. aus der unter dem Gel liegenden festen Phase diffundiert Salicylsäure in das Gel und aus dem Gel in das nicht im Gel stationäre Lösungsmittel,
4. nach Entstehen der Gerüste und da diese zunehmend dicker werden, müssen die gelöste Salicyl- und Cholsäure aus dem Gel durch diese hindurchdiffundieren, d.h. ihre Diffusion aus dem Gel in das nicht im Gel stationäre Lösungsmittel wird zunehmend durch die Gerüste behindert und von den Strukturen der Poren bzw. Kanäle des Gerüsts abhängig,
5. weitere Behinderung durch Komplexbildung oder andere Wechselwirkungen zwischen gelösten und ungelösten Stoffen sind möglich, die die Diffusion und damit auch die Auflösungsgeschwindigkeit beeinflussen.

e₄ • Puffergefälle

Durch die Konzentrationsgefälle werden aber nicht nur Diffusionsvorgänge ausgelöst, sondern es bilden sich auch Puffergefälle aus. Denn sowohl die Salicyl- als auch die Cholsäure und die Choloylcholsäuren sind schwache Säuren, so daß in jedem starken Konzentrationsgefälle zugleich auch ein Puffergefälle besteht.

f. Beeinflussung der Freigabegeschwindigkeit eines Arzneistoffs aus der Schmelze durch Agglomeration

Neben der Abhängigkeit der Freigabegeschwindigkeit des Arzneistoffs aus den untersuchten Schmelzen von der spezifischen Oberfläche und Zusammensetzung der Schmelzgranulate, Quell- und Diffusionsvorgängen, der Temperatur, dem Lösungsmittel (pH, Viskosität, Elektrolytgehalt) und der in vitro-Rührgeschwindigkeit bzw. Peristaltik des Magendarmtrakts ist bei der Untersuchung von Splittergranulaten noch die Agglomerationsneigung zu berücksichtigen.

Die Splittergranulate aller untersuchten Teilchengrößen agglomerieren bei den in vitro-Löslichkeitsuntersuchungen im Bereich zwischen pH 1,35 und etwa pH 7,0 mehr oder weniger stark. Allgemein nimmt die Neigung zur Agglomeration mit zunehmender Korngröße ab. Die Teilchen einer Schmelze mit einem Paracetamolgehalt von 8,30 % agglomerieren wesentlich stärker als die der Schmelze mit entsprechendem Salicylsäuregehalt, einem stärkeren Elektrolyten als Paracetamol. Daneben haben auch die Bedingungen des Schmelzens, Erstarrens oder der weiteren Behandlung der Schmelze einen Einfluß.

Die Agglomeration der Partikel zerkleinerter Cholsäureschmelzen in wässrigen Medien wird bewirkt:

1. Durch s c h l e c h t e B e n e t z b a r k e i t - also unmittelbar beim Eintragen der Partikel in das Lösungsmittel. Diese Art der Agglomeration fester Stoffe nimmt mit steigender Benetzbarkeit ab¹⁹⁾. Die Benetzbarkeit aller untersuchten Splittergranulate steigt in acidem Medium mit sinkendem Cholsäure-, also steigendem Arzneistoffgehalt oder bei konstantem Cholsäuregehalt mit steigendem pH-Wert des Lösungsmittels.
2. Durch die G e l b i l d u n g - weil die erweichte Oberfläche der Schmelze starke Adhäsionswirkung hat. Diese Art der Agglomeration kann also erst nach dem Quellen erfolgen, ist aber auch der Grund, weshalb durch schlechte Benetzbarkeit bereits agglomerierte Partikel sich nur schwer wieder voneinander lösen.

Auch die durch Gelbildung verursachte Agglomeration nimmt mit steigendem pH-Wert des Lösungsmittels und - im aciden Medium - wahrscheinlich mit sinkendem Cholsäure- bzw. steigendem Arzneistoffgehalt ab.

Durch Agglomeration der Teilchen wird die Gesamtoberfläche kleiner, weshalb diese auf die Freigabegeschwindigkeit des Arzneistoffs einen verzögernden Effekt hat.

Auch beim Zerkleinern und Fraktionieren ist eine Agglomeration der Teilchen zu beobachten, die jedoch auf einer elektrischen Aufladung der Teilchen beruht und bei großem Korn Stunden bis Tage, bei kleineren Teilchen Wochen und bei Pulvern Monate bestehen bleibt. Naturgemäß verschwindet diese Art der Agglomeration beim Entladen (z.B. in feuchter Zugluft oder durch Anhauchen).

g. Deutung der Geschwindigkeitskonstanten der Salicylsäurefreigabe an Hand der Lösungsvorgänge

Alle aufgefundenen Lösungsvorgänge laufen zwar kontinuierlich mit bestimmten Geschwindigkeitskonstanten ab, aber alle Lösungsvorgänge beeinflussen die Freisetzungsgeschwindigkeit von Lösungsbeginn bis Lösungsende. Ungefähr kann man sagen:

k_{AI} = setzt sich vorwiegend aus den Geschwindigkeitskonstanten k der physikalischen Reaktionen bei Einbringen der Partikel in das Lösungsmittel (z.B. Agglomeration, Benetzungsvorgänge usw.) zusammen und ist besonders abhängig von der Löslichkeit der Salicylsäure;

$l_{k_{AII}}$ = übergeordnete Konstante der Beziehungen zwischen Lösungsmittel und Kornoberfläche nach Benetzung, der verstärkten Verkleinerung der Oberfläche durch Beseitigen von deren Inhomogenitäten, wahrscheinlich besonders abhängig von der Löslichkeit der Cholsäure.

l_{k_B} = wie $l_{k_{AII}}$, aber wahrscheinlich keine Agglomeration und keine im Verhältnis zum Teilchendurchmesser oder -radius bedeutend verstärkte Oberflächenabnahme mehr, ebenfalls abhängig von der Löslichkeit der Cholsäure und den bei pH 6,60 kaum lös-

lichen Cholsäuredimeren (also auch abhängig von k;
vgl. S. 43);

$$l_{k_S} \hat{=} k_{A_I} \text{ und } l_{k_{A_{II}}},$$

$$l_{k_E} = \text{wie } l_{k_{A_{II}}} \text{ und } l_{k_B} \text{ (also auch k),}$$

wahrscheinlich besonders abhängig von der Löslichkeit
der Choloylcholsäuren.

Bei pH 6,60 und pH 7,60 sind alle Konstanten abhängig von der sich
infolge zunehmender Porosität (Gerüstbildung) kompliziert ändernden
Oberfläche der Schmelze. Zwischen Oberfläche und Teilchendurch-
messer besteht zwar ein enger Zusammenhang, aber die auflösungsge-
schwindigkeitsbestimmenden Konstanten hängen von der Oberfläche und
vom Teilchendurchmesser ab, weil sich das Verhältnis Oberfläche:
Teilchendurchmesser kontinuierlich verschiebt - und zwar für jeden
in der Schmelze enthaltenen Stoff verschieden. Denn
an der Bildung der Oberfläche der Teilchen vor Lösungsbeginn sind
alle in der Schmelze enthaltenen Stoffe entsprechend ihrer Konzen-
tration beteiligt. Während des Auflösens ändert sich aber

1. die Gesamtoberfläche der Teilchen und

2. die stoffliche Zusammensetzung der Oberfläche, von der hier
aber nur die an der Bildung der Oberfläche beteiligte Sali-
cylsäuremenge interessiert.

h. Zusammenfassung der Möglichkeiten, die Freisetzungsgeschwindig- keit eines Arzneistoffs aus Cholsäureschmelzen zu verzögern

In Tab. 2 sind die Möglichkeiten zusammengefaßt, durch die die Frei-
setzungsgeschwindigkeit der Salicylsäure aus der Schmelze eines bi-
nären Gemischs mit Cholsäure beeinflußt und damit verzögert werden
kann.

BEEINFLUSSENDER FAKTOR	HILFSSTOFF	MÖGLICHKEITEN ZUR OPTIMALEN VERZÖGERUNG
1. Formgebung Größe der Oberfläche	-	möglichst kleine spezifische Oberfläche, erreichbar durch a. Kugel-, Ellipsoid-, Tropfenform o.ä.+), b. Einzelkorn möglichst groß wählen, um deren Anzahl pro Dosis vermindern zu können, c. Verringern der „Arzneistoffoberfläche“ durch niedrigen Arzneistoffgehalt, d. mit organischen Lösungsmitteln die Teilchen „glätten“ (wenn Arzneistoff und Matrix löslich sind) oder Verringern der auf den Teilchen befindlichen Arzneistoffmenge (wenn nur der Arzneistoff löslich ist).
2. Beeinflussung der Lösungsvorgänge	Teilchendurchmesser Quellung, Gelbildung Gerüstbildung, Diffusionsvorgänge	möglichst groß, erreichbar wie oben unter a. und b. durch ausbleibende Quellung wird die Diffusion des Arzneistoffs behindert
3. sonstige Beeinflussungsmöglichkeiten	Antiquellmittel, möglicherweise Di-n-butylphthalat (vgl. S. 113) weiterer un- oder schwerlöslicher Hilfsstoff (z.B. unverzweigte Polyester) oder durch Änderung der Schmelz- und Abkühlungsbedingungen den Cholsäuredimeranteil erhöhen starke Säuren (z.B. Oxalsäure) Antinetz- bzw. Hydrophobierungsmittel (z.B. Methylsilikonöl ²⁰ , Di-n-butylphthalat) evtl. Bindemittel	Verstärkung des Gerüsts, Verringern der Porosität des Gerüsts wenn - etwa durch Verstärken des Gerüsts - sehr stabile Puffergefälle bestehen, wird der pH der adhärenenden Schicht gesenkt. Gewinnt an Bedeutung im Darmkanal Verzögerung der Benetzung durch Lösungsmittel Verkleinern der Oberfläche durch Herstellung von Granulaten aus zu stark zerkleinerten Schmelzen oder deren Pulveranteil. Bei Verwendung gepulverter Schmelzen Agglomeration jedoch unerwünscht, da dadurch die Freisetzungsgeschwindigkeit zufallsbedingt

Tab. 2: Möglichkeiten der Verzögerung der Freigabegeschwindigkeit eines Arzneistoffs am Beispiel der Salicylsäure aus der Schmelze eines binären Gemischs mit Cholsäure.

+) etwa durch Schmelzgranulierung bzw. Sprühtarrung²¹) bei kleinen Formlingen oder Extrusion, Strangpressen, Gießen, Erstarren nach Abtropfen auf kalte Metallflächen oder vielleicht auch in Flüssigkeiten, in denen Arzneistoff und Cholsäureschmelze nicht oder wenigstens schwerlöslich sind.

i. Die Abnahme des mittleren Teilchendurchmessers und der pro Zeiteinheit gelösten Schichtdicke bezogen auf die in der Schicht inkorporierte Salicylsäure

Von den in Tab. 2 angeführten lösungsverzögernden Faktoren hat die Gerüstbildung primäre Bedeutung. Durch die Bildung der Gerüste sind Änderungen der Dicke δ , der an der Phasengrenzfläche adhärierenden gesättigten Lösungsschicht und weitere lösungsverzögernde, sekundäre Faktoren wirksam, wie

- Diffusionsvorgänge,
- Konzentrationsgefälle,
- Puffergefälle und außerdem möglicherweise
- Adsorptionsvorgänge.

Kontinuität vorausgesetzt, muß deshalb infolge zeitabhängig dicker werdender Gerüste die pro Zeiteinheit aus den Teilchen herausgelöste Schichtdicke der Salicylsäure mit zunehmender Gerüstdicke und Teilchendicke kontinuierlich abnehmen, d.h. verzögert werden. Das ist bei pH 6,60 und pH 7,60 auch der Fall (vgl. Tab. 3 und Abb. 10), während bei pH 1,35 die Salicylsäure zum einen zu langsam freigesetzt wird und die Beobachtungszeiten zu kurz sind, um direkt vergleichbare Angaben zu machen, und zum anderen auch die stärkere Gelbildung keine eindeutigen, diesbezüglichen Aussagen erlaubt.

Um die wichtigsten Zusammenhänge zwischen Salicylsäurefreigabe aus der Schmelze und dem Teilchendurchmesser beschreiben zu können, wurde eine geeignete Methode entwickelt. Diese beruht darauf, Schichtdicken nur auf die in der Schicht inkorporierte Salicylsäure zu beziehen und für 99,9 %ige Salicylsäurefreigabe den mittleren Teilchendurchmesser als gelöst anzunehmen. Zwecks Vereinfachung der Zusammenhänge und um die Verzögerung der Salicylsäurefreigabe in Abhängigkeit von r bzw. $\bar{r}$ und t mathematisch leichter erfassen zu können, werden nachfolgend nicht die $r_{\text{gelöst}}$ bzw. $\bar{r}_{\text{gelöst}}$, sondern die Quotienten $\frac{r_{\text{gelöst}}}{t}$ bzw. $\frac{\bar{r}_{\text{gelöst}}}{t}$ betrachtet. In Tab. 3 sind die $r_{\text{gelöst}}$, $\frac{r_{\text{gelöst}}}{t}$ (vgl. hierzu auch Abb. 10), $\bar{r}_{\text{gelöst}}$ und $\frac{\bar{r}_{\text{gelöst}}}{t}$ zusammengestellt.

Fraktion	pH 6,60				pH 7,60			
	r [mm]	$\bar{r}$ [mm]	t [Min.]	$\frac{r}{t}$ gelöst [mm·Min. ⁻¹]	$\frac{\bar{r}}{t}$ gelöst [mm·Min. ⁻¹]	t [Min.]	$\frac{r}{t}$ gelöst [mm·Min. ⁻¹]	$\frac{\bar{r}}{t}$ gelöst [mm·Min. ⁻¹]
I	1,250	1,108	-	-	-	650	$0,19 \cdot 10^{-2}$	$0,17 \cdot 10^{-2}$
II	1,000	0,885	-	-	-	400	$0,25 \cdot 10^{-2}$	$0,22 \cdot 10^{-2}$
III	0,800	0,620	-	-	-	218	$0,37 \cdot 10^{-2}$	$0,30 \cdot 10^{-2}$
IV a	0,500	0,435	-	-	-	122	$0,41 \cdot 10^{-2}$	$0,36 \cdot 10^{-2}$
IV b	0,375	0,343	-	-	-	86	$0,44 \cdot 10^{-2}$	$0,40 \cdot 10^{-2}$
V a	0,315	0,280	765	$0,41 \cdot 10^{-3}$	$0,37 \cdot 10^{-3}$	61	$0,52 \cdot 10^{-2}$	$0,46 \cdot 10^{-2}$
V b	0,25	0,225	375	$0,67 \cdot 10^{-3}$	$0,60 \cdot 10^{-3}$	32	$0,78 \cdot 10^{-2}$	$0,70 \cdot 10^{-2}$
VI	0,200	0,178	200	$1,00 \cdot 10^{-3}$	$0,89 \cdot 10^{-3}$	23	$0,87 \cdot 10^{-2}$	$0,77 \cdot 10^{-2}$
VII	0,158	0,138	127	$1,24 \cdot 10^{-3}$	$1,05 \cdot 10^{-3}$	17	$0,93 \cdot 10^{-2}$	$0,81 \cdot 10^{-2}$
VIII	0,100	0,081	52	$1,92 \cdot 10^{-3}$	$1,56 \cdot 10^{-3}$	10	$1,00 \cdot 10^{-2}$	$0,81 \cdot 10^{-2}$
IX	0,063	~0,040	30	$2,10 \cdot 10^{-3}$	$1,33 \cdot 10^{-3}$	5	$1,26 \cdot 10^{-2}$	$0,80 \cdot 10^{-2}$

Tab. 3: Mittlere pro Zeiteinheit gelöste Salicylsäureschicht.

r = halber, größtmöglicher Mindestdurchmesser der Teilchen einer Fraktion (= halbe Maschenweite)

$\bar{r}$ = halber, wahrscheinlicher mittlerer Teilchendurchmesser einer Fraktion (graphisch ermittelt)

t = Zeit, bis die Salicylsäure zu 99,9 % gelöst ist (vgl. Abb. 6 und 7b)

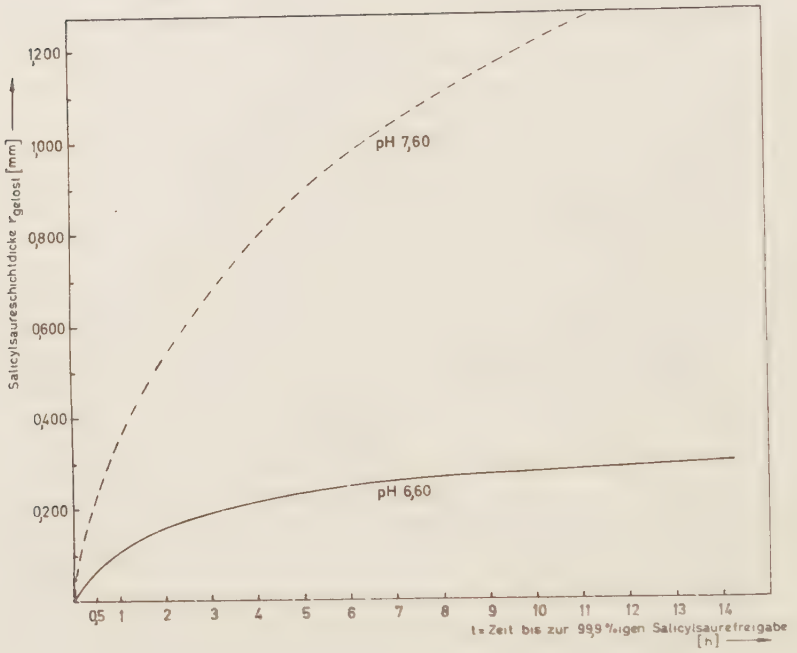


Abb. 10: Die gelöste Salicylsäureschichtdicke $r_{\text{gelöst}}$ in Abhängigkeit von der Zeit.

Die Freisetzungsgeschwindigkeit der Salicylsäure aus der Schmelze bei pH 6,60 und 7,60 hängt - wie aus Tab. 3 und Abb. 11 und 12 eindeutig hervorgeht - nicht allein von der Teilchenoberfläche, sondern

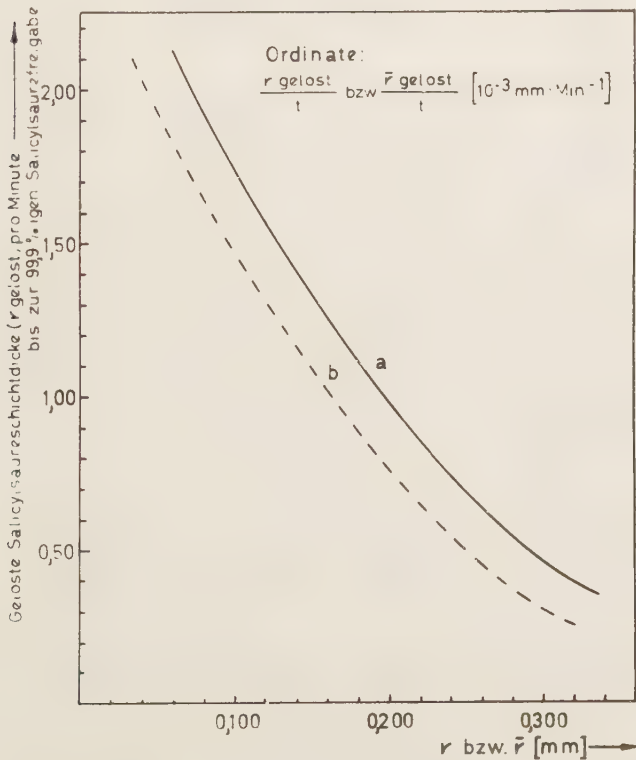


Abb. 11: Dicke der bei pH 6,60 aus den Teilchen herausgelösten Salicylsäureschicht pro Min. in Abhängigkeit

- vom halben, größtmöglichen Minstdurchmesser r (= halbe Maschenweite),
- von der halben, mittleren wahrscheinlichen Korngröße $\bar{r}$.

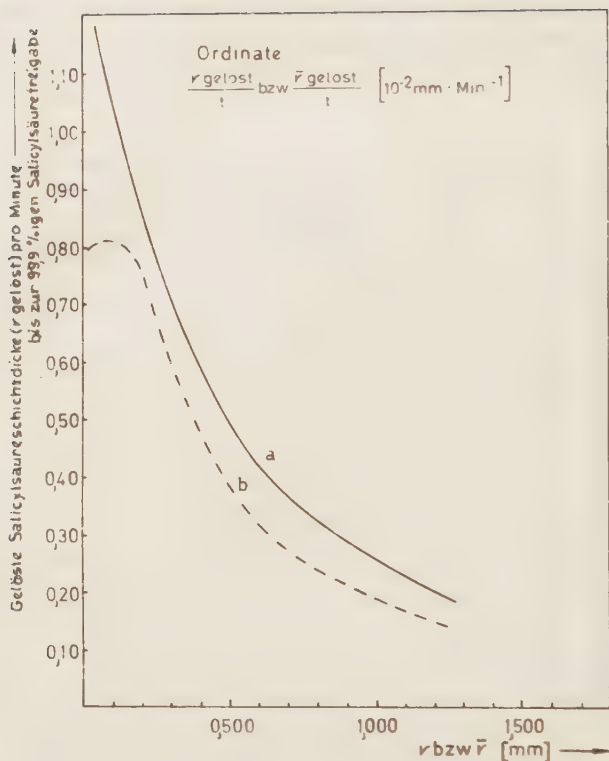


Abb. 12: Dicke der bei pH 7,60 aus den Teilchen herausgelösten Salicylsäureschicht pro Min. in Abhängigkeit

- vom halben, größtmöglichen Mindestdurchmesser r (= halbe Maschenweite),
- von der halben, mittleren wahrscheinlichen Korngröße $\bar{r}$.

auch vom Teilchendurchmesser ab: die Freigabegeschwindigkeit der Salicylsäure aus der Schmelze kann deshalb bei konstanter Oberfläche (Freigabegeschwindigkeit etwa aus sehr großen Kugeln, großen, rotierenden Zylindern, bis auf eine Fläche eingekittete Tabletten)

niemals 0. Ordnung sein.

Wie die Übertragung der Kurven der Abb. 10 und 11 in ein halblogarithmisches Koordinatensystem zeigt, folgen diese einem Gesetz

1. Ordnung:

$$-\frac{d\left(\frac{r_{\text{gelöst}}}{t}\right)}{dr} = l_k \left(\frac{r_{\text{gelöst}}}{t}\right)$$

$$\text{bzw.} \quad \frac{r_{\text{gelöst}}}{t} = \left(\frac{r_{\text{gelöst}}}{t}\right)_0 \cdot e^{-l_k r}$$

r = halber, mittlerer Korndurchmesser

Das bedeutet, daß auch der Einfluß der sekundären Faktoren proportional der Schichtdicke des Gerüsts ist und Änderungen der Gerüststruktur bei gleichen pH-Werten unabhängig vom Teilchendurchmesser nach gleichen Zeiten immer gleich sind.

Bei pH 6,60 wird die Freisetzungsgeschwindigkeit der Salicylsäure

1. aus der zerkleinerten Schmelze in Abhängigkeit vom halben mittleren Korndurchmesser oder
2. allgemein, bei konstanter Oberfläche in Abhängigkeit von der gelösten Schichtdicke pro Minute

mit der Konstanten 1. Ordnung $l_k = 6,9 \text{ mm}^{-1}$ verzögert. Diese Konstante gilt bei pH 6,60 nicht nur für die untersuchte Schmelze, sondern in guter Näherung für alle Schmelzen von Cholsäure/Salicylsäure-Gemischen mit niedrigem Salicylsäure- und etwa gleichem Cholsäuredimerengehalt wie dem der vorliegenden Schmelze. Zwischen den Freisetzungsgeschwindigkeiten eines in der untersuchten Schmelze eingebetteten Arzneistoffs und der Freisetzungsgeschwindigkeit eines in einer amorphen, keine Cholsäurekondensate enthaltenden Cholsäureschmelze eingebetteten Arzneistoffs bestehen deshalb bis pH 6,60 für kürzere Zeiten ab Lösungsbeginn keine wesentlichen Unterschiede, erst nach längeren Beobachtungszeiten tritt deutliche Divergenz auf. Bis mindestens pH 6,60 für kürzere Zeiten ab Lösungsbeginn gibt deshalb der Verlauf der Kurven in Abb. 4 ebenfalls ungefähr den Verlauf der Auflösungs-geschwindigkeit allgemein der zerkleinerten, hauptsächlich

aus Cholsäure bestehenden Schmelzen an, wobei es keine Rolle spielt, ob Cholsäuredimeren oder - in n i e d r i g e n Konzentrationen - Arzneistoffe enthalten sind oder nicht.

Die bei pH 6,60 gelöste Salicylsäureschichtdicke (und damit die entstandene Gerüstdicke) ist sehr gering (nach fast 13 Std. maximal 0,28 mm bezogen auf r bzw. 0,32 mm bezogen auf $\bar{r}$). Gleiches gilt für die Cholsäureschichtdicke.

Auch bei besserer Löslichkeit der Bestandteile dieser Schmelze (z.B. pH 7,60, Abb. 12) erfolgt die Verzögerung der pro Zeiteinheit gelösten Schichtdicke in Abhängigkeit von der (zunehmenden) Teilchengröße nach einem Gesetz 1. Ordnung; sie wird mit einer Konstanten $^1k = 1,4 \text{ mm}^{-1}$ pro Minute verzögert bzw. $k = 1,4 \left[\text{mm}^{-1} \cdot \text{Min.}^{-1} \right]$.

Hätten die untersuchten Partikel eine glatte Oberfläche, so würde die Abnahme der Arzneistoffoberfläche bei der vorliegenden Schmelze mit den gleichen Konstanten verzögert. Die Unterschiede der Konstanten bei pH 6,60 und pH 7,60 beruhen vor allem darauf, daß die Cholsäuredimeren bei pH 6,60 kaum und bei pH 7,60 (außer dem Cholsäureanhydrid) relativ gut löslich sind.

1k ist eine außerordentlich wichtige Konstante für die Berechnung von nach dem Einbettungs- oder Matrixprinzip aufgebauten Arzneiformen (auch Granulaten), da sie die Summe der Einflüsse von Wechselwirkungen zwischen den beteiligten Molekülen, Lösungsvorgängen usw. auf die Freisetzungsgeschwindigkeit des Arzneistoffs in Abhängigkeit vom Arzneistoffgehalt und vom Durchmesser beschreibt. Besonders einfach ist mit 1k eine Berechnung von Arzneiformen dann, wenn diese porenfrei sind (wie die hier untersuchten) und die Freisetzungsgeschwindigkeit des Arzneistoffs nicht pH-abhängig ist.

Man kann annehmen, daß auch die pro Zeiteinheit gelösten Arzneistoffschichtdicken bei den meisten anderen, auch großen, nach dem Einbettungs- oder Matrixprinzip porenfrei hergestellten Depotdosen (z.B. Extrusionsformlingen, Gießlingen), falls Arzneistoff und Matrix genügend fein und gleichmäßig ineinander verteilt sind, mit einer Konstanten 1k pro Zeiteinheit verzögert abnehmen. Ist die Oberfläche glatt, wird auch die Abnahme der „Arzneistoffoberfläche“ mit 1k pro Zeiteinheit verzögert.

Die Freisetzungsgeschwindigkeit der Salicylsäure aus der untersuchten Schmelze muß deshalb auch bei konstanter Oberfläche (z.B. bei bis auf eine Fläche eingekitteten Formlingen), da die gelöste Arzneistoff- also Salicylsäureschichtdicke dann einer bestimmten freigesetzten Salicylsäuremenge A direkt proportional ist, pro Zeiteinheit abnehmen bzw. die Salicylsäurefreigabe pro Zeiteinheit verzögert werden mit

$$-\frac{dA}{dr} = l_k \cdot A$$

$$\text{bzw.} \quad A = A_0 \cdot e^{-l_k r},$$

wobei l_k pH-abhängig ist.

k. Die in vitro-Freigabe der Salicylsäure in Abhängigkeit von der Korngröße unter den pH-Bedingungen des Verdauungstrakts

Die pH-Werte im menschlichen Verdauungstrakt variieren zwischen pH 1,2 im Magen und pH 8,0 in den unteren Darmabschnitten, wobei die Verweildauer, d.h. die Zeit, die ein appliziertes Granulat diesen steigenden pH-Werten in den einzelnen Abschnitten des Verdauungstraktes ausgesetzt ist, unterschiedlich lang ist¹⁸⁾. Eine in vitro-Methode, die diese Verhältnisse bezüglich pH-Werten und Verweilzeiten zu berücksichtigen versucht, ist die Half change-Methode nach Münzel²²⁾.

Beim Half change-Test sind im Bereich bis 2 Std. die Freisetzungsgeschwindigkeiten aus den Fraktionen I bis IVa erwartungsgemäß recht klein. Nach 2 Std. kommt es zu einem, vor allem auf die bei pH 6,40 bedeutend verbesserte Löslichkeit der Cholsäure zurückzuführenden Freigabestoß. Dieser fällt um so stärker aus, je kleiner die Teilchen sind.

Obwohl sich bei konstantem Arzneistoffgehalt der Schmelze (vgl. Abb. 13) die Freigabegeschwindigkeit bereits durch die Wahl bestimmter Korngrößen stark variieren läßt, steigt die Zahl der Variationsmöglichkeiten durch gezieltes Mischen von Fraktionen noch beträchtlich an. Grundsätzlich kann aber eine Variation der Salicylsäurefreigabe nur in den von den Fraktionen I und IX gesetzten

Grenzen erfolgen.

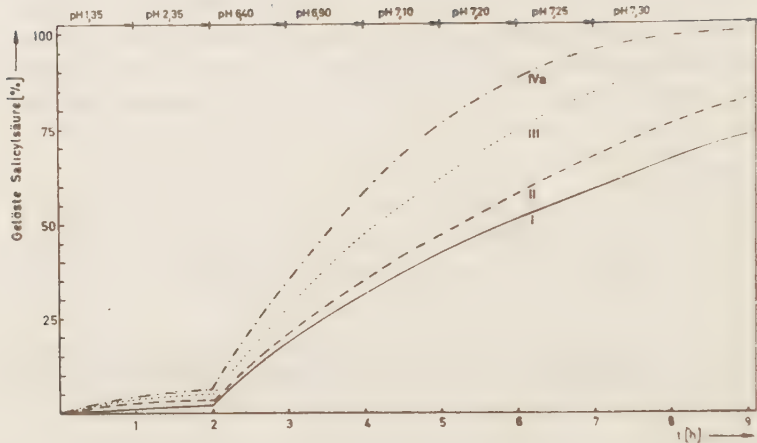


Abb. 13: Freisetzungsgeschwindigkeit der Salicylsäure aus den Korngrößenfraktionen I bis IVa beim Half change-Test.

Erwünscht jedoch sind vor allem Freigabemechanismen, die nach einem Geschwindigkeitsgesetz 0. Ordnung ablaufen; erforderliche Blutspiegelkonzentrationen können dann am einfachsten konstant gehalten werden. Mit den untersuchten Schmelzgranulaten läßt sich im Bereich ab 2 Std. für Fraktion I und - mit Einschränkungen - für Fraktion II eine Freigabegeschwindigkeit erreichen, die sich einer 0. Ordnung nähert. Es wird deutlich, daß eine Freigabe 0. Ordnung um so eher erreicht werden kann, je größer der Teilchendurchmesser und je kleiner die Teilchenoberfläche ist. Wählt man aber den Durchmesser zu groß, wie das bei Fraktion I bereits der Fall ist, so wird der gesamte Arzneistoff erst nach frühestens 14 bis 15 Std. freigesetzt sein; wenn sich in dieser Zeit auch der pH-Wert nicht mehr ändert, weicht die Freigabegeschwindigkeit der Salicylsäure auch zunehmend von einer 0. Ordnung ab. Wenn eine Freigabegeschwindigkeit 0. Ordnung im Bereich 2 bis 9 Std. über mehrere Stunden eingehalten werden soll

und nur wenige Prozent des Arzneistoffs nach einer anderen als 0. Ordnung freigegeben werden dürfen, läßt sich das mit d i e s e r Schmelze nur näherungsweise erreichen - am ehesten

1. durch Kugeln oder ein Gemisch von Kugeln mit Durchmessern, die denen der Fraktion III, IVa und IVb entsprechen und
2. durch definierte Zylinder, Ellipsoide o.ä., bei denen man die Freigabegeschwindigkeit durch Variation von Oberfläche und dem durch den Mittelpunkt gehenden kleinsten Durchmesser erreicht. Der Durchmesser darf aber nur in der Größenordnung maximal III und nicht viel kleiner als Va sein (vgl. S. 70, „Gießlinge“).

Weitere Variationen sind durch gezieltes Mischen dieser definierten Teilchen möglich. Die unter 2. beschriebene Methode würde man jedoch nur in Sonderfällen anwenden, da es wesentlich einfachere und bessere Methoden gibt, die Freigabegeschwindigkeit aus Schmelzen von Cholsäure/Arzneistoff-Gemischen zu steuern - auch über den gesamten pH-Bereich 1,35 bis 7,30.

Als wichtigste Erkenntnis sei aber vorerst vermerkt, daß man mit Cholsäure bzw. deren Schmelzen vielleicht nicht arzneistoffhaltige Granulate aber doch größere Formlinge herstellen kann, mit denen sich die Wirkstofffreigabe solange beliebig verzögern läßt, bis die Arzneiform mit dem Faeces ausgeschieden wird.

4. Magensaftresistenz

Besonders auffällig an den Freigabegeschwindigkeiten beim Half change-Test ist, daß die Salicylsäure während der beiden ersten Stunden mit einer wesentlich kleineren übergeordneten Geschwindigkeitskonstanten freigegeben wird.

Die Neigung der Schmelzen zur Magensaftresistenz beruht auf der schlechten Löslichkeit der in Schmelzen reiner Cholsäure enthaltenen Stoffe im pH-Bereich $< 5,0$ und wird noch verstärkt, wenn im pH-Bereich $< 3,5$ auch der Arzneistoff schwerer löslich ist.

Bei gleicher Teilchengröße und gleichem Arzneistoffgehalt ($\approx 7,7\%$) ist die Freigabegeschwindigkeit aus der Schmelze zwischen pH 1,10 und 3,50 konstant (vgl. Abb. 4). Da auch im Magen keine größeren pH-Schwankungen auftreten¹⁸⁾, sollte auch die Freigabegeschwindigkeit des Arzneistoffs im Magen konstant bleiben.

Absolute Magensaftresistenz eines in einer Cholsäureschmelze gleichmäßig verteilten Arzneistoff kann jedoch mit Schmelzen binärer Gemische nicht erreicht werden. Die Magensaftresistenz wird aber um so besser sein, je niedriger der Arzneistoffgehalt und je größer der Formling ist.

Derartige Schmelzen weisen Vorteile gegenüber anderen, nach dem Einbettungs- oder Matrixprinzip konstruierten, magensaftresistenten Arzneiformen auf, sofern letztere porös sind, oder gegenüber den meisten nach dem Umhüllungsprinzip hergestellten Arzneiformen (z.B. magensaftresistenten Dragees), da deren Hüllen in der Regel mehr oder weniger permeabel sind.

5. Die in vitro-Wirkstofffreigabe aus Schmelzen von Cholsäure/Arzneistoff-Gemischen in Abhängigkeit vom Arzneistoffgehalt

Die vorangegangenen Untersuchungen haben gezeigt, daß die Freigabegeschwindigkeit eines Arzneistoffs aus einer Cholsäureschmelze bei konstantem Arzneistoffgehalt von zahlreichen Faktoren abhängt. Den Einfluß all dieser Faktoren in Abhängigkeit vom Arzneistoffgehalt der Schmelze summarisch zu erfassen, ist dann relativ einfach, wenn man die Untersuchungen in einem System durchführt, bei dem möglichst viele Variablen konstantgehalten werden können.

a. Kriterien für die Wahl des Arzneistoffs

Um die Möglichkeiten und Grenzen der Verwendung von Schmelzen aus Cholsäure/Arzneistoff-Gemischen bei der Herstellung von Arzneiformen mit verzögerter Wirkstofffreigabe - auch in vivo - zu überprüfen, wurde ein Arzneistoff gesucht, der

1. thermisch ausreichend stabil ist,
2. im pH-Bereich 1,35 bis 7,60 möglichst gut löslich ist,
3. auch in sehr hohen Dosen peroral appliziert, keine toxischen Wirkungen zeigt.

Außerdem sollte, um quantitative Aussagen über die in vivo freigesetzten und resorbierten Arzneistoffmengen machen zu können

4. der Arzneistoff möglichst schnell und quantitativ resorbiert und nach der Resorption sehr schnell quantitativ und nur über den Harn ausgeschieden werden,
5. eine einfache und genaue quantitative Bestimmung als ausgeschiedener Gesamtarzneistoff (Summe aus metabolisiertem und nichtmetabolisiertem Arzneistoff) im Harn möglich sein.

Diese Forderungen werden vom Paracetamol (p-Hydroxy-acetanilid, 4-Acetaminophenol, NAPAP, Acetaminophen; Fp. 167-169⁰, Molgew. 151,17²³) weitestgehend erfüllt.

Bei peroraler Gabe von Paracetamol werden nur 3 - 5 % unverändert ausgeschieden, 31 - 67 % als Glucuronid, 18 - 34 % als Sulfat²⁴⁻²⁹) sowie 4 - 6 % als S-(1-Acetamido-4-hydroxyphenyl)-cystein und 1 - 6 % als S-(1-Acetamido-4-hydroxyphenyl)-N-acetylcystein³⁰).

Paracetamol kann peroral unbedenklich in Dosen von 1000 mg und höher gegeben werden^{25-27,31}), die übliche Dosierung für Erwachsene beträgt 300 - 600 mg.

b. Löslichkeit und thermische Stabilität des Paracetamols

Auch die Löslichkeit reinen Paracetamols ist pH-abhängig. Es ist in kaltem Wasser schwer und in heißem Wasser gut löslich.

In Abb. 14 sind die Auflösungsgeschwindigkeiten

1. von reinem, geschmolzenen Paracetamol der Korngröße 2,00 - 2,50 mm (entsprechend der maximalen Korngröße der untersuchten Schmelzgranulate) und
2. eines kristallinen Paracetamolpräparates der Korngröße $\leq 0,50$ mm

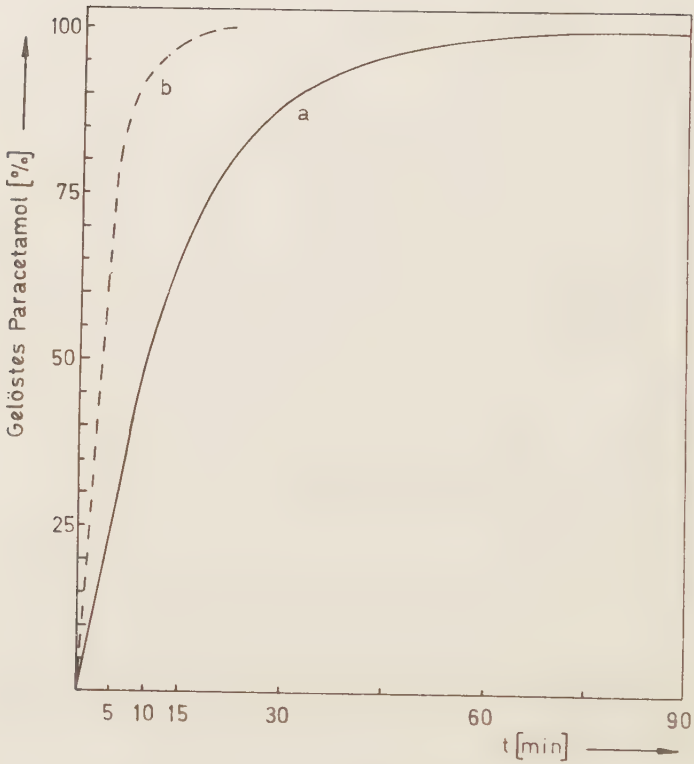


Abb. 14: Auflösungsgeschwindigkeit von Paracetamol bei 37° in künstlichem Magensaft (pH 1,35).

a. Brikettgranulat der Korngröße 2,00 - 2,50 mm, bereitet aus einer erstarrten Paracetamol-schmelze

b. gut kristallines Paracetamol der Korngröße <0,50 mm.

$\frac{dc}{dt} = 0$ bei a. nach 98 Min. und bei b. nach 22 Min.

in künstlichem Magensaft ($\text{pH } 1,35; 37^{\circ}$) wiedergegeben. Ursprünglich war beabsichtigt, für diese Untersuchungen ein Splittergranulat reinen Paracetamols heranzuziehen, das unter den gleichen Bedingungen wie die Granulate der Schmelzen von Cholsäure/Paracetamol-Gemischen hergestellt werden sollte. Da die erstarrte Schmelze reinen Paracetamols kleinkristallin und sehr porös war, mußte sie für diese Untersuchungen zu einem Brikettgranulat der Korngröße $2,00 - 2,50 \text{ mm}$ weiterverarbeitet werden.

Abb. 14 zeigt, daß sich reines Paracetamol unter den gewählten Versuchsbedingungen ausreichend schnell löst und deshalb als geeigneter Arzneistoff für die weiteren Untersuchungen angesehen werden kann.

In den abgekühlten Schmelzen reinen Paracetamols sind DC-analytisch keine thermischen Abbauprodukte nachweisbar.

- c. Voraussetzungen, unter denen Paracetamol aus einer Cholsäureschmelze mit einer Geschwindigkeitskonstanten 0. Ordnung freigesetzt werden kann

Die Untersuchungen mit Salicylsäure hatten ergeben, daß die Freigabegeschwindigkeit des Arzneistoffs aus der Schmelze bei konstanter Teilchengröße und konstantem Arzneistoffgehalt bei konstantem pH des Lösungsmittels kontinuierlich abnimmt. Wenn der pH kontinuierlich erhöht wird, muß dadurch auch die Freigabegeschwindigkeit des Arzneistoffs entsprechend beschleunigt werden. Deshalb wird die Abnahme von $\frac{dc}{dt}$ durch die pH-abhängige Zunahme teilweise kompensiert. Ist die Abnahme genau so groß wie die Zunahme, könnte $\frac{dc}{dt}$ nach einer 0. Ordnung erfolgen. Es wäre dann zu erwarten, daß es für jeden Arzneistoffgehalt der Schmelze eine bestimmte Teilchengröße (oder auch Gemische) gibt, aus der der Arzneistoff mit einer Geschwindigkeit, die einer 0. Ordnung nahekommt, freigegeben wird. Ebenso müßte es bei einem vorgegebenen Arzneistoffgehalt eine - unbekannte - Teilchengröße geben, für die das gleiche zutrifft. Man kann also entweder eine Teilchengröße einhalten und den zugehörigen optimalen Arzneistoffgehalt der Schmelze bestimmen oder den Arzneistoffgehalt festlegen und die zugehörige optimale Teilchengröße ermitteln.

Bei dem angewendeten in vitro-System genormter Bedingungen (Half change-Test) ist die Variationsmöglichkeit insofern eingeschränkt, als nach einer bestimmten Zeit der pH des Lösungsmittels konstant bleibt.

Da durch den Wechsel des Arzneistoffs für die Schmelze Cholsäure/ Paracetamol keine Konstanten mehr verfügbar waren, um das optimale $k_F = {}^0k_F$ (k_F = Freisetzungsgeschwindigkeitskonstante; der vor- und hochgesetzte Index gibt an, welcher Ordnung k jeweils ist) möglicherweise zu berechnen oder mit Hilfe des Analogrechners zu simulieren, wurde eine zeitsparende graphische Methode entwickelt. Um mit Hilfe dieser Methode für eine bestimmte Korngröße (z.B. Fraktion I) das optimale $k_F = {}^0k_F$ zu finden, kann die Untersuchung dreier Splittergranulate variablen Gehalts ausreichen; würde die Korngröße zwischen Fraktion I, II und III variieren, wären evtl. lediglich zwei weitere Untersuchungen (also insgesamt fünf) erforderlich.

c₁. Die Freigabegeschwindigkeit $\frac{dc}{dt}$ aus Splittergranulaten von Cholsäureschmelzen unterschiedlichen Paracetamolgehalts

Es wurden Cholsäureschmelzen mit folgenden Paracetamolgehalten bereitet

Schmelze A: 8,30 % Paracetamol,
Schmelze B: 16,72 % Paracetamol,
Schmelze C: 25,04 % Paracetamol.

Nach dem Erstarren zerkleinert, wurden aus den erhaltenen Splittergranulaten die Korngrößenfraktionen

I 2,00 - 2,50 mm,
II 1,60 - 2,00 mm und
III 1,00 - 1,60 mm

abgetrennt und deren Paracetamol-Freigabegeschwindigkeit im Half change-Test bestimmt (Abb. 15 und 16).

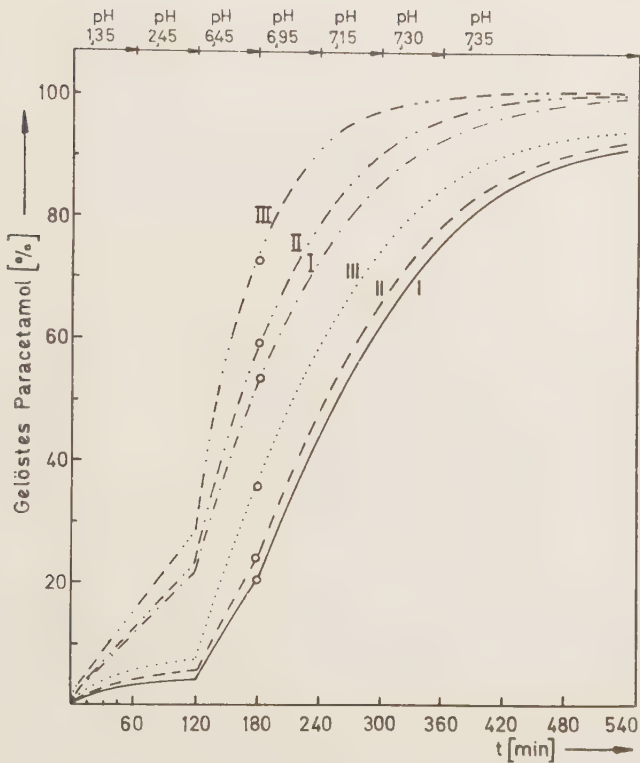


Abb. 15: Freigabegeschwindigkeit des Paracetamols aus Cholsäureschmelzen beim Half change-Test in Abhängigkeit von der Korngröße (I = 2,00 - 2,50 mm; II = 1,60 - 2,00 mm; III = 1,00 - 1,60 mm).

oben : Schmelze mit 25,04 % Paracetamol

unten: Schmelze mit 8,30 % Paracetamol

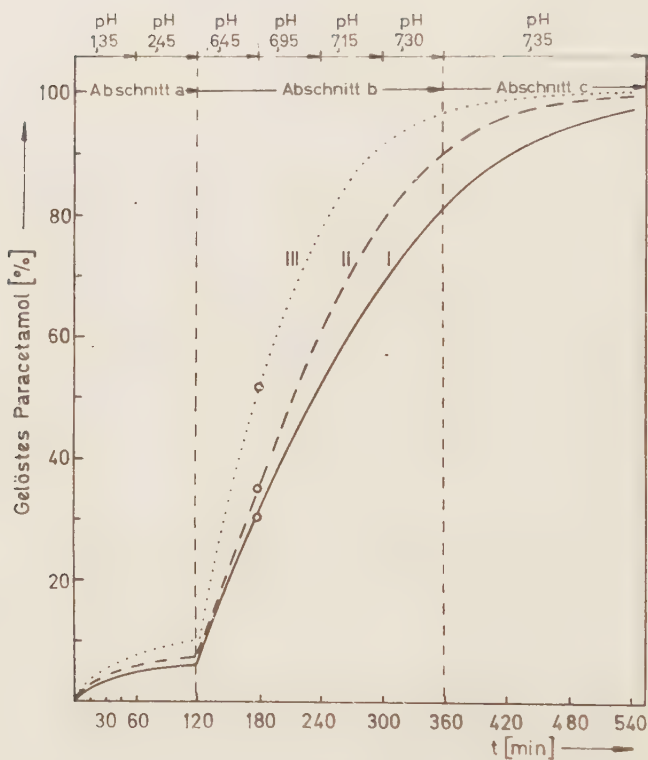


Abb. 16: Freigabegeschwindigkeit des Paracetamols aus einer Cholsäureschmelze mit 16,72 % Paracetamol beim Half change-Test in Abhängigkeit von der Korngröße (I = 2,00 - 2,50 mm; II = 1,60 - 2,00 mm; III = 1,00 - 1,60 mm).

Erwartungsgemäß läßt sich die Paracetamolfreigabe um so stärker verzögern, je niedriger in der Schmelze der Paracetamolgehalt ist und je größer die Teilchen sind. Es bestätigt sich, daß die Magensaftresistenz mit niedrigerem Arzneistoffgehalt und größerem Korn zunimmt. Auch unterscheiden sich die Freigabegeschwindigkeiten des Paracetamols aus den Korngrößen 2,00 - 2,50 und 1,60 - 2,00 mm untereinander wieder weniger (insbesondere in den ersten Stunden ab Lösungsbeginn) gegenüber der Fraktion 1,00 - 1,60 mm, d.h. je größer die Teilchen werden, desto geringer ist der Einfluß der Oberfläche.

Die Kurven lassen drei sich wesentlich unterscheidende Abschnitte erkennen:

Abschnitt a - 0 bis 2 Std. (pH 1,35 - 2,45),

Abschnitt b - 2 bis etwa 6 Std. (pH 6,45 - 7,30),

Abschnitt c - 6 bis 9 Std. (pH 7,35).

In Abschnitt a ist die Löslichkeit der Cholsäure von der pH-Änderung unabhängig. Im Abschnitt b steigt die Löslichkeit der Cholsäure und ab pH >6,45 auch die Löslichkeit der Choloylcholsäuren pH-abhängig an. In Abschnitt c ist die Löslichkeit der Cholsäure und ihrer Ester, da der pH konstant bleibt, ebenfalls konstant.

Es ist ersichtlich, daß im Bereich 2 bis 6 Std. die Kurven durch pH-Verschiebung fast bis zur Geraden gestreckt sind, was auf eine Freigabe nach einem Zeitgesetz 0. Ordnung hinweist. Die Kurven nähern sich um so stärker einer Geraden, je niedriger der Paracetamolgehalt und je größer die Teilchen sind. Eine noch weitergehende Näherung ließe sich erreichen, wenn man durch die Verwendung etwa kugelförmiger Teilchen die Teilchenoberfläche möglichst klein hält. Von der 6. Stunde ab, bei höherem Paracetamolgehalt der Schmelze schon eher, weicht die Freigabe immer mehr von einem Zeitgesetz 0. Ordnung ab.

Im Bereich 0 bis 2 Std. besteht ein sehr markanter Unterschied zwischen der Schmelze mit 25,04 % Paracetamol einerseits und den beiden anderen Präparaten (8,30 und 16,72 %).

Die beiden Schmelzen mit niedrigerem Arzneistoffgehalt bestätigen das aus den Salicylsäureuntersuchungen gewonnene Bild: Nach anfangs stärkerer Freigabe durch die größere fiktive Paracetamoloberfläche, wird diese schnell sehr langsam, weil tieferliegendes Paracetamol

durch die Schwerlöslichkeit der Cholsäure und ihrer Dimeren nur noch sehr wenig freigegeben wird (obwohl die Freigabe wahrscheinlich durch Quellen des Einbettungsmaterials etwas ansteigt). Die Freigabegeschwindigkeit ist der spezifischen Oberfläche erwartungsgemäß proportional, aber es besteht ein nur geringfügiger Unterschied zwischen den Teilchen gleicher Größe mit unterschiedlichem Paracetamolgehalt.

Ganz anders hingegen die Freigabe aus den Fraktionen der Schmelze mit 25,04 % Paracetamol: unabhängig von der Teilchengröße ist diese bereits ab 5 Min. **f a s t l i n e a r**. Auch bei dieser Schmelze beeinflusst die Teilchengröße die Paracetamolfreigabe im Bereich 0 bis 2 Std. nur noch wenig.

Auffällig ist auch ganz allgemein die starke Beschleunigung der Paracetamolfreigabe im stärker sauren Bereich, wenn der Paracetamolgehalt der Schmelze größer wird. Diese Beschleunigung war zwar zu erwarten, scheint aber in Abhängigkeit vom Paracetamolgehalt erst langsam und dann sprunghaft anzusteigen.

Die aus den Kurven abzuleitenden Tendenzen werden in den Säulendiagrammen der stündlichen Paracetamolfreisetzung in Abhängigkeit vom Paracetamolgehalt und der Teilchengröße der Schmelze noch deutlicher (Abb. 17 - 19).

Verbindet man die Mittelpunkte der oberen Säulenenden der jeweils gleichen Fraktion miteinander, so verläuft die prozentuale Paracetamolfreigabe im Bereich 6 bis 9 Std. bei diesen drei Schmelzen unabhängig von Gehalt und Teilchengröße in einer Kurve, d.h. niemals nach einem Zeitgesetz 0. Ordnung. Es ist also nicht möglich, durch Variation der Teilchengröße eines Splittergranulats, sofern nur Teilchen einer Korngröße von $< 2,50$ mm anfallen, im konstanten pH-Bereich (~ 6 bis 9 Std.) eine Freigabegeschwindigkeit 0. Ordnung zu erreichen. Dies ist auch nicht durch Variation des Arzneistoffgehalts der Schmelze möglich. Denn wenn der Arzneistoffgehalt weiter erhöht wird, verkürzt sich die Zeit bis zur 100 %igen Freigabe auf unter 9 Std., wird er aber verringert, so wird der Arzneistoff in dieser Zeit nicht vollständig freigesetzt.

Im Bereich der 3. bis 6. Std. (für die Teilchengröße 1,00 bis 1,60 mm der Schmelze mit 8,30 % Paracetamol sogar 3. bis einschließlich 7. Std.) erhält man für die Schmelzen mit 8,30 % und 16,72 % Paracet-

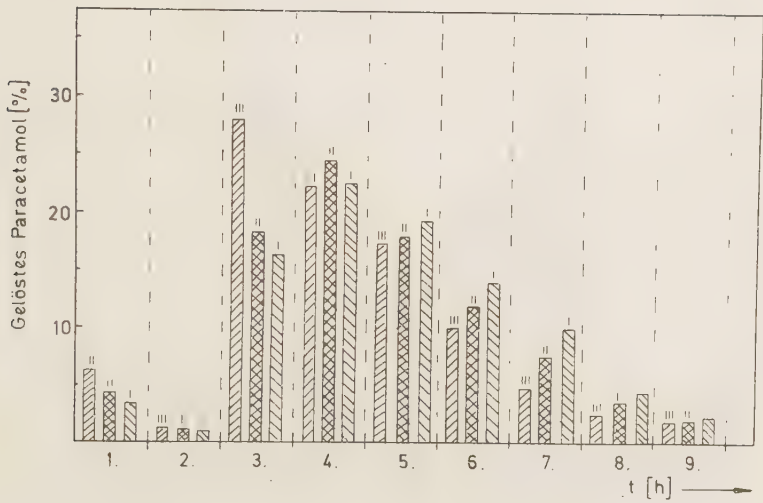


Abb. 17: Paracetamol-Freisetzung aus Cholsäureschmelzen
(8,30 % Paracetamol; Half change-Test).

Korngrößen: I = 2,00 - 2,50 mm

II = 1,60 - 2,00 mm

III = 1,00 - 1,60 mm

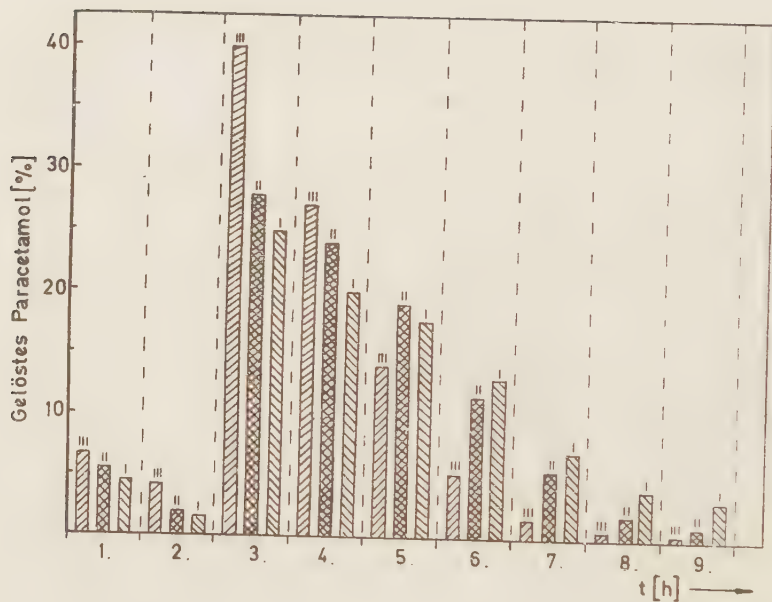


Abb. 18: Paracetamol-Freisetzung aus Cholsäureschmelzen
(16,72 % Paracetamol; Half change-Test).

Korngrößen: I = 2,00 - 2,50 mm

II = 1,60 - 2,00 mm

III = 1,00 - 1,60 mm

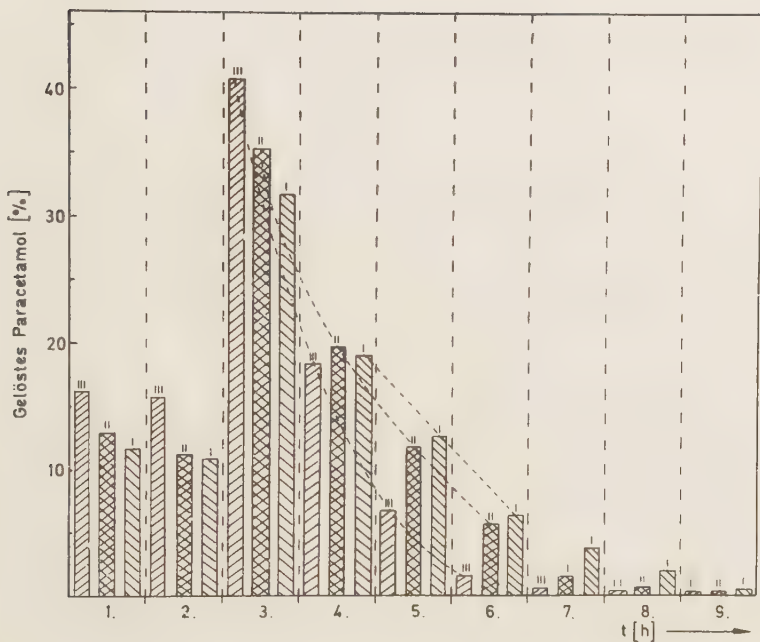


Abb. 19: Paracetamol-Freisetzung aus Cholsäureschmelzen (25,04 % Paracetamol; Half change-Test).

Korngrößen: I = 2,00 - 2,50 mm

II = 1,60 - 2,00 mm

III = 1,00 - 1,60 mm

amol beim Verbinden der Mittelpunkte der oberen Säulenenden über jeweils mindestens 3 Std. fast eine Gerade, d.h. die stündliche Abnahme der Paracetamolfreigabe ist fast linear. Der Anstieg dieser Geraden ist um so stärker, je kleiner das Korn und je größer der Gehalt sind. Bei hohem Arzneistoffgehalt (25,04 % Paracetamol) beschreibt die Abnahme der Paracetamolfreigabe für die Teilchen 1,0 - 1,6 mm eine Kurve, diese nähert sich aber in der 4. bis 6. Std. mit steigender Teilchengröße wieder zunehmend einer Geraden.

Bei der Schmelze mit 25,04 % Paracetamol ist bei allen drei Teilchengrößen die prozentuale Paracetamolausschüttung von der 4. Std. ab etwa so groß wie die der Schmelze mit 16,72 % jeweils erst eine Stunde später, so daß sich bei einer Erniedrigung des Paracetamolgehalts um ein Drittel die prozentuale Freigabegeschwindigkeit des Paracetamols von der 4. Std. ab um etwa eine Std. verzögern läßt. Zu der Schmelze mit 8,30 % Paracetamol kann jedoch eine solch einfache Relation nicht gefunden werden.

c₂. Eine graphische Methode zur Bestimmung der optimalen in vitro-Freisetzungsgeschwindigkeit eines Arzneistoffs aus der Erhaltungsbzw. Depotdosis von peroralen Retardformen in Abhängigkeit der möglichen Variablen

Die Lösungsgeschwindigkeit eines Arzneistoffs aus einer Cholsäureschmelze ist von zahlreichen Variablen abhängig. Wenn Dissolution-Tests unter genormten Bedingungen durchgeführt werden, vermindert sich deren Zahl bereits beträchtlich. Wenn, wie bei diesen Schmelzen, als wesentliche weitere Variable die Porosität vor Lösungsbeginn unberücksichtigt bleiben oder (z.B. bei Komprimaten) wenigstens konstantgehalten werden kann, läßt sich praktisch die Variation beschränken auf:

1. Den Arzneistoffgehalt. Hiervon sind wieder andere Variablen wie Wechselwirkungen zwischen den beteiligten Molekülen, Kristallinität, Zusammensetzung der Matrix, Benetzbarkeit usw. (kontinuierlich) abhängig.

2. Parameter, von denen Variable wie z.B. die Oberfläche oder die Zeit bis die Auflösungsgeschwindigkeit bei bestimmtem Arzneistoffgehalt Null wird (vgl. auch S. 70) kontinuierlich abhängig sind; bei Splittergranulaten genügt der mittlere Teilchendurchmesser.

Aus Abb. 20, in der nochmals die Freisetzungsgeschwindigkeit des Paracetamol aus den drei Schmelzen mit unterschiedlichem Arzneistoffgehalt bei gleicher Korngröße wiedergegeben sind, wird bereits deutlich, daß k_F bei gleicher Teilchengröße nur dann überhaupt 0. Ordnung

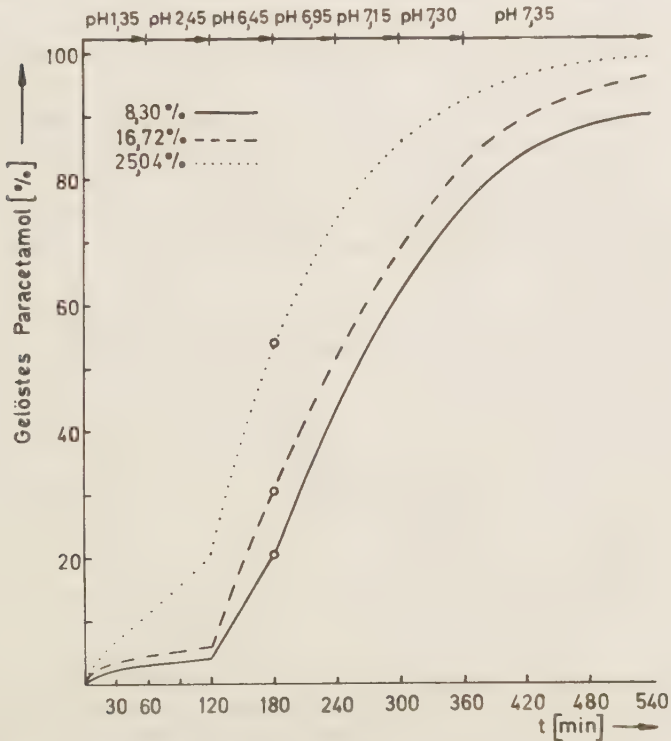


Abb. 20: Freigabegeschwindigkeit des Paracetamols aus Cholsäureschmelzen unterschiedlichen Paracetamolgehalts, aber gleicher Korngröße (2,00 - 2,50 mm) beim Half change-Test

werden kann, wenn der Knick in den Kurven bei 2 Std. verschwindet, was allenfalls bei einem Paracetamolgehalt $>25\%$ der Fall sein kann.

In einem Koordinatensystem, bei dem die Ordinate die pro Zeiteinheit freigesetzte Arzneistoffmenge darstellt, kann man die Abszisse, die die Zeiteinheit wiedergibt, pro Zeiteinheit mit einer weiteren Meßgröße wie dem Arzneistoffgehalt oder der Korngröße maßstabgerecht unterteilen (Abb. 21 - 23). Wenn man die zugehörigen Meßwerte in dieses Koordinatensystem einträgt, erhält man Punkte, die sich durch Kurven verbinden lassen^{*)}. Den weiteren Verlauf der Kurven K1 bis K8 in Abb. 21 kann man schätzen. Und zwar kann K1 maximal bis 99 % (für reines Paracetamol, also wenn Abszissenabschnitt bis 100 % unterteilt wird; vgl. Abb. 14) ansteigen und muß für Paracetamolgehalte $<8\%$ im unteren Kurvenabschnitt gegen Null gehen. Für Schmelzen mit hohem Paracetamolgehalt geht K2 durch ein Maximum, da bei dem Brikettgranulat reinen, geschmolzenen Paracetamols die Freigabe in der 2. Stunde nur noch ca. 2 % beträgt. Würden die Kurven K1 bis K8 vervollständigt, ließe sich die Freigabegeschwindigkeit der Fraktion I (Korngröße 2,00 - 2,50 mm) für jeden Paracetamolgehalt der Schmelze ablesen.

Ebenso kann man die pro Zeiteinheit freigegebene Arzneistoffmenge von der Korngröße abhängig machen (Abb. 22 und 23).

*) In den Abb. 21 - 23 geben die ausgezogenen Kurvenabschnitte deren Begrenzung durch tatsächlich ermittelte Meßpunkte wieder, gestrichelte Kurven den geschätzten Verlauf.

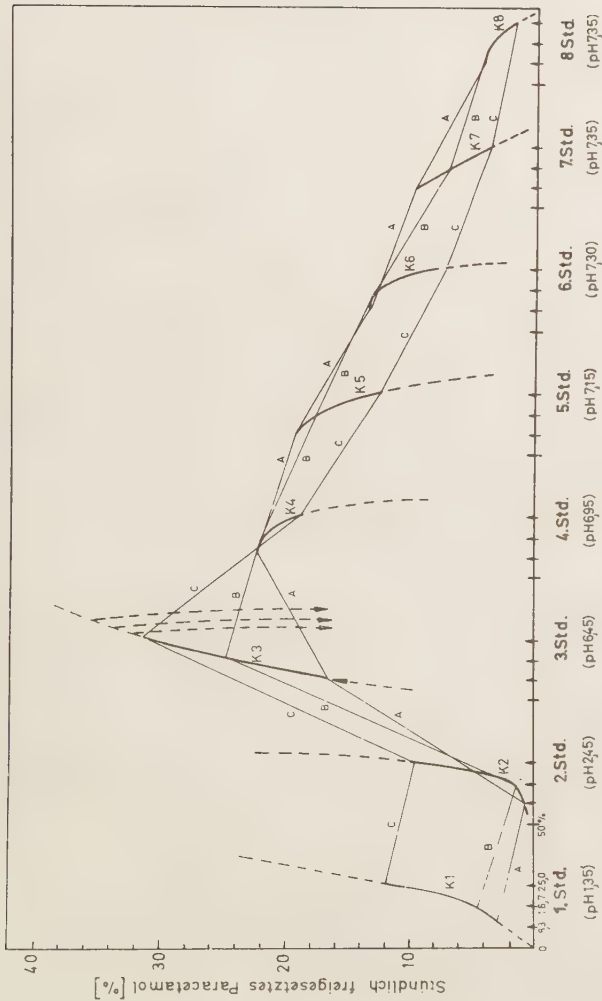


Abb. 21: Graphische Ermittlung der stündlich freigesetzten Paracetamolmenge beim Half change-Test in Abhängigkeit vom Paracetamolgehalt einer Cholsäureschmelze bei konstanter Teilchengröße (Fraktion I = 2,00 - 2,50 mm; aus-gezogene Kurventeile ermittelt, unterbrochen gezeichnete geschätzt)

- A: Cholsäureschmelze mit 8,30 % Paracetamol
- B: Cholsäureschmelze mit 16,72 % Paracetamol
- C: Cholsäureschmelze mit 25,04 % Paracetamol

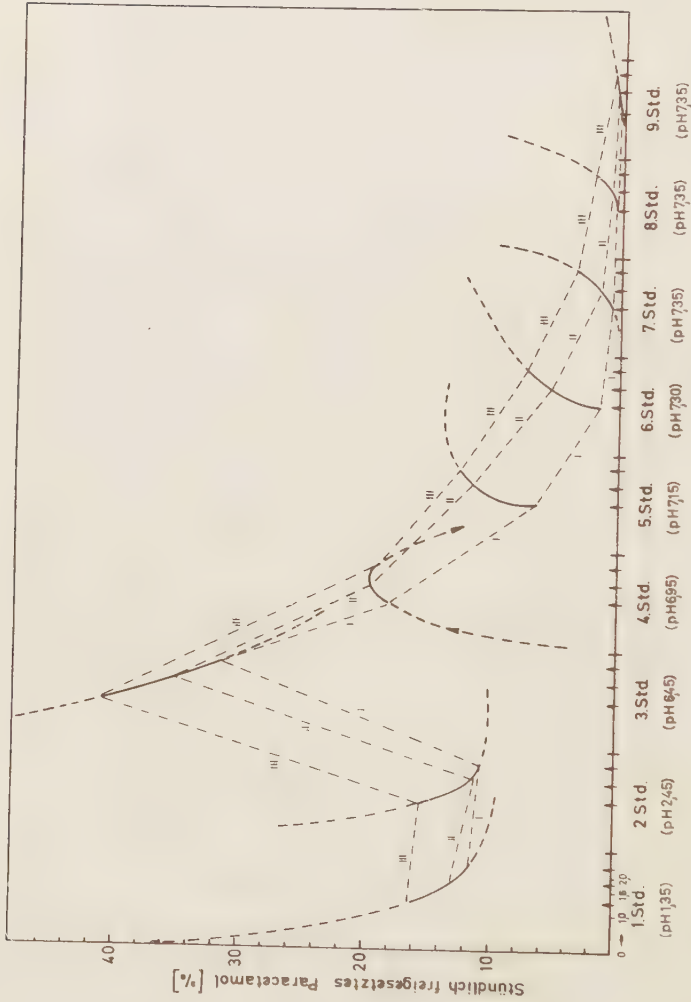


Abb. 22: Graphische Ermittlung der stündlich freigesetzten Paracetamolmenge beim Half change-Test aus einer Cholsäureschmelze mit 25,04 % Paracetamol (ausgezogene Kurven: ermittelt; gestrichelte Kurven: geschätzt) in Abhängigkeit von der mittleren Teilchengröße der Fraktionen I (2,25 mm), II (1,80 mm) und III (1,30 mm)

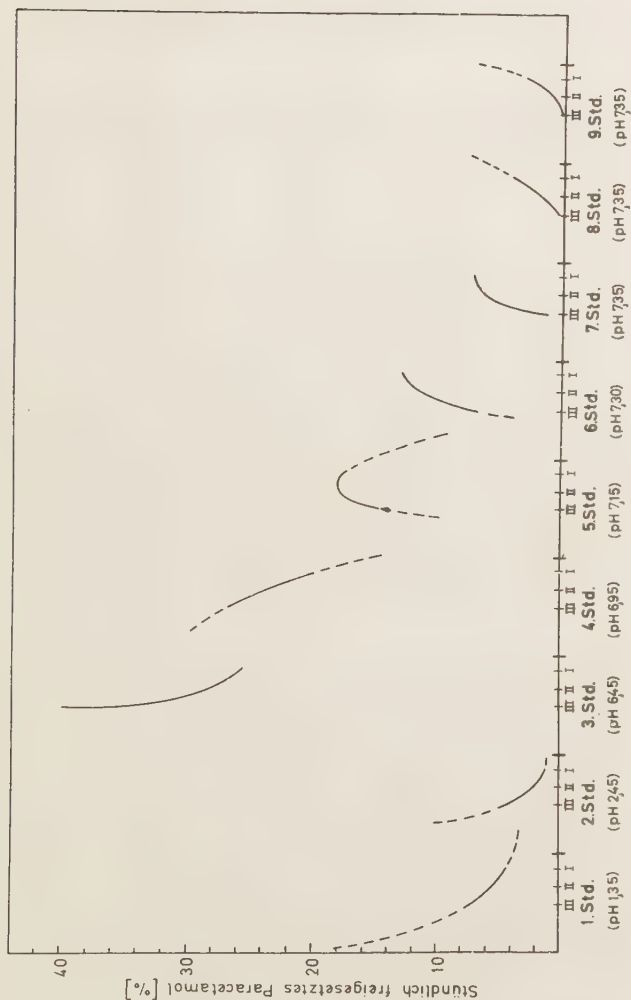


Abb. 23: Zur graphischen Ermittlung der stündlich freigesetzten Paracetamolmenge A beim Half change-Test aus einer Cholsäureschmelze mit 16,72 % Paracetamol (ausgezogene Kurven: ermittelt; gestrichelte Kurven: geschätzt). I, II und III geben hier die mittleren Korngrößen der Fraktionen I, II und III (Maßstab: 0,0 - 2,5 mm) wieder. Es könnte A für jede mittlere Korngröße, auch pro Korn, abgelesen werden. I, II und III könnten auch Kugeldurchmesser oder -radien sein oder auch Oberflächen oder andere der Korngröße proportionale Parameter.

- c₃• Anwendungsbeispiele der Methode auf Cholsäure/Paracetamol-Schmelzen
- c_{3,1}• Gesuchter Paracetamolgehalt, wenn bei vorgegebener mittlerer Korngröße (2,50 - 2,00 mm) die Freigabe möglichst nach einer 0. Ordnung erfolgen soll

Will man in den ersten Stunden eine Freigabe 0. Ordnung erhalten, so ist ein relativ hoher Paracetamolgehalt einzusetzen (vgl. Abb. 20). Aus Abb. 21 ist zu entnehmen, daß dann die stündliche Freigabe durch K4 und folgende K stark eingeschränkt wird, d.h. es ließe sich ohne Mischen von Teilchen mit verschiedenem Arzneistoffgehalt allenfalls für 5 Std. eine Freigabe nach 0. Ordnung erreichen. Denn K6 deckt für Cholsäureschmelzen mit hohem Paracetamolgehalt die einschränkenden Bedingungen auf: in der 6. Stunde werden aus einer 16,7 %igen Schmelze nur noch 13 % des Paracetamols freigegeben und die Freigabe wird mit niedrigerem Arzneistoffgehalt kaum größer, aber mit höherem Arzneistoffgehalt sehr rasch kleiner. Wird für kürzere Zeiten eine Freigabe 0. Ordnung angestrebt, z.B. für 5 Std. (20 % Arzneistoff/Std.), so ist auch das nicht möglich. Denn nach Abb. 21 werden 20 % des Paracetamols freigegeben in der

1. Std. (= K1) aus einer ca. 33 %igen Schmelze,
2. Std. (= K2) aus einer ca. 28 %igen Schmelze,
3. Std. (= K3) aus einer ca. 11,5 %igen Schmelze und, da K3 durch eine Maximum geht, durch eine weitere Schmelze mit mehr als 25 % Paracetamol, deren genauer Arzneistoffgehalt aber nur nach Vervollständigung von K3 abgelesen werden könnte,
4. Std. (= K4) aus einer ca. 23 %igen Schmelze,
5. Std. (= K5) allenfalls aus Schmelzen, deren Arzneistoffgehalt ≤ 8 % ist.

Bei Verwendung einer einzigen Schmelze kommt man der Freigabe 20 % Arzneistoff/Std. nach Abb. 21 am nächsten, wenn diese einen Paracetamolgehalt von ca. 28 % hat. Die aus dieser Schmelze stündlich freigegebenen Paracetamolmengen sind in Abb. 24 wiedergegeben. Wegen des komplizierteren Verlaufs von K3 kann für die 3. Stunde keine Vorhersage gemacht werden.

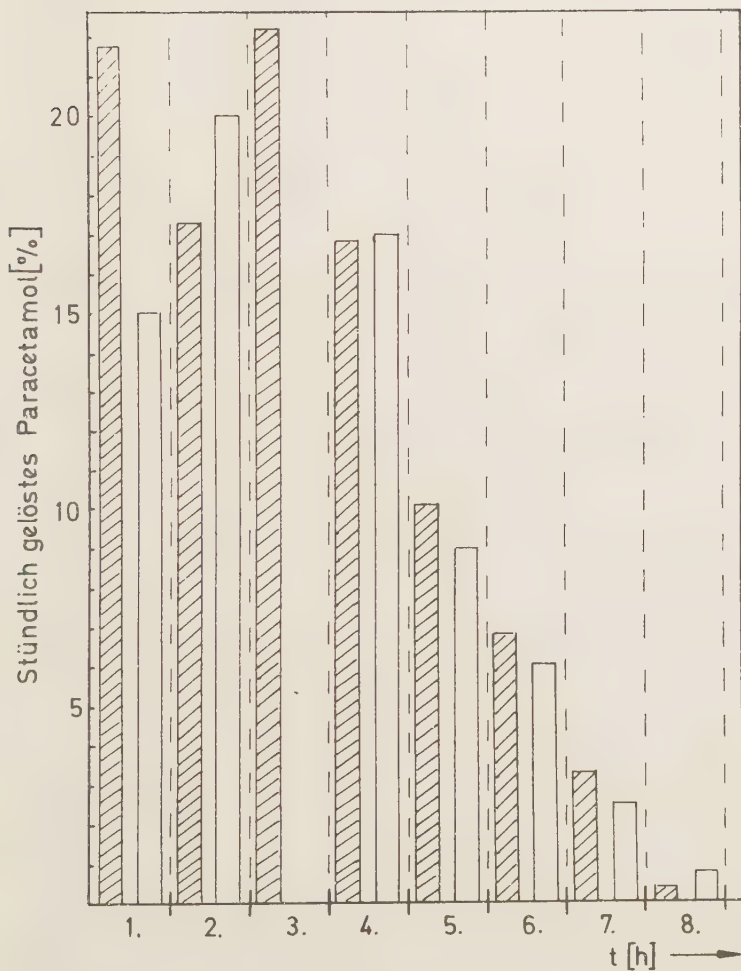


Abb. 24: Stündliche Paracetamolfreigabe aus einer Cholsäureschmelze mit ca. 28 % Paracetamol (Korngröße 2,00 - 2,50 mm)

Schraffierte Säulen: beim Half change-Test gefunden (27,8 %ige Schmelze)

Nicht schraffierte Säulen: graphisch ermittelt

Durch diese graphische Methode könnten noch wesentlich genauere Werte ermittelt werden, wenn methodisch und apparaturbedingte Abweichungen verringert würden.

c_{3,2} Weitere Anwendungsmöglichkeiten

Dieses Verfahren ist auch geeignet, die Freigabegeschwindigkeiten von Arzneistoffen in Abhängigkeit weiterer auflösungsgeschwindigkeitsbestimmender Variablen zu ermitteln, vor allem in Abhängigkeit vom Preßdruck (Porosität) und der Konzentration bestimmter Hilfsstoffe. Außerdem sollte diese graphische Methode nicht nur bei der Untersuchung und Entwicklung von Erhaltungsdosen für Retardformen eine generelle und zeitsparende Hilfe sein.

6. Die Wirkstofffreigabe aus Schmelzen von Cholsäure/Arzneistoffgemischen nach Verkleinern der Oberfläche (Formlinge)

Es ist bereits in verschiedenen Zusammenhängen der Einfluß der Oberfläche auf die Wirkstofffreigabe diskutiert worden. Für Cholsäureschmelzen kann ein Minimum an Gesamtoberfläche und damit an Arzneistoff und Hilfsstoff pro Dosis bei Granulaten durch nachträgliches Behandeln mit Lösungsmitteln, vor allem aber durch Schmelzgranulierung und Sprüherstarrung erreicht werden, wobei der Effekt allerdings gering ist. Bei der Anwendung dieser Verfahren kann man kugel- oder ellipsoidförmige Partikel erhalten. Die Oberfläche der Schmelzen pro Dosis läßt sich noch weiter reduzieren, wenn man die Partikel möglichst groß macht. Für sehr große Partikel (Formlinge) sind diese Herstellungsmethoden nicht mehr geeignet, und es waren deshalb andere Herstellungsverfahren vorgeschlagen worden (S. 37).

Die Oberfläche eines als perorale Erhaltungsdosis geeigneten Formlings kann jedoch nicht unbegrenzt verringert werden, da er peroral appliziert werden soll und deshalb eine bestimmte Größe nicht überschreiten darf. Da porenfreie Formlinge aus Cholsäureschmelzen sehr hart und nicht so elastisch sind wie Gelatine kapseln, kann maximal ein Durchmesser von etwa 1 cm für Erwachsene als zumutbar empfunden werden.

a. Vorteile großer Formlinge

Je größer der Durchmesser und je kleiner die Oberfläche der Formlinge gewählt werden können, desto stärker kann allgemein der Cholsäuregehalt im zu schmelzenden binären Gemisch herabgesetzt werden. Eine Verringerung des Cholsäureanteils bedeutet zugleich eine Abnahme der an der Bildung der Gesamtoberfläche beteiligten Hilfsstoffmenge. Deshalb kann dadurch auch die pH-abhängige Lösungsbeschleunigung vermindert werden. Bei der Verwendung von Arzneistoffen, deren Löslichkeit sich pH-abhängig nur geringfügig ändert, bedeutet dies, daß die pH-Abhängigkeit der Freisetzungsgeschwindigkeit des Arzneistoffs mit dem Cholsäuregehalt der Schmelze abnimmt. Für die eigenen Untersuchungen ist auch von Bedeutung, daß bei größeren Formlingen weitere wichtige, die Freigabegeschwindigkeit beeinflussende Faktoren deutlich werden und der Auflösungsvorgang makroskopisch verfolgt werden kann.

b. Vorteile der selbsthergestellten größeren Formlinge (Gießlinge)

Die Herstellung porenfreier Formlinge mit möglichst geringer aber definierter Oberfläche in kleinen Mengen erfordert bei Gießlingen den geringsten Aufwand. Es wurden Zylinder gegossen, deren Kreisdurchmesser einheitlich 8,00 mm betrug. Obwohl bei gleichem Volumen eine Kugel eine geringere Oberfläche als ein Zylinder hat, bietet bei größeren Form- bzw. Gießlingen die Verwendung von Zylindern wesentliche Vorteile. Denn man kann mit einer einzigen Gießform alle kinetischen Probleme der Wirkstofffreigabe lösen, wenn die Depotdosis einer beabsichtigten Retardform aus nur einem großen Formling bestehen soll. Im Gegensatz zu einer Kugel, bei der nur der Radius variiert werden kann, sind bei einem Zylinder zwei Parameter, Kreisradius r und Zylinderhöhe h , variabel. Kugel- oder Kreisradius des Zylinders sind jedoch durch die verwendete Gießform festgelegt, so daß nur bei Zylindern (außer durch den Arzneistoffgehalt der Schmelze) die Freigabegeschwindigkeit durch einen weiteren Parameter (h) gesteuert werden kann.

c. Über die Wählbarkeit der freigabegeschwindigkeitsbestimmenden Parameter von zylinderförmigen, porenfreien Formlingen (Gießlingen)

Die Freigabegeschwindigkeit eines Arzneistoffs aus zylinderförmigen Gießlingen einer Cholsäureschmelze ist hauptsächlich von drei Parametern abhängig:

1. Arzneistoffgehalt der Schmelze (A),
2. Kreisdurchmesser des Zylinders ($d = 2 r$),
3. Zylinderhöhe (h).

Von gleichrangiger Bedeutung sind A, d und h aber nur, wenn $d = h$. Für $d \neq h$ verschiebt sich deren Einfluß auf $\frac{dc}{dt}$, und von d oder h haben nur noch der kleinere von beiden und A, also nur noch zwei Parameter, primäre Bedeutung. Für $d < h$ (wie bei den eigenen Untersuchungen) kommt diese primäre Bedeutung d und A zu (für $d > h$ ist im folgenden deshalb d für h, für r dann $\frac{h}{2}$ und für h d zu setzen).

Die Freigabegeschwindigkeit des Arzneistoffs für jeden Arzneistoffgehalt A der Schmelze wird Null, wenn $\frac{d}{2} = r = r_{\text{gelöst}}$ ist, $r_{\text{gelöst}} = k \cdot f(A)$.

Für t - die erforderliche Zeit, bis aller Arzneistoff freigegeben bzw. gelöst ist - gilt dann ebenfalls $t = k \cdot f(A)$. Allgemein gesagt, ist $t = k \cdot f(A, r)$. Wird r konstant gehalten, wie bei den eigenen Untersuchungen, gilt wiederum $t = k \cdot f(A)$, d.h. es kann durch die Wahl von A die Zeit bestimmt werden, zu der $\frac{dc}{dt} = 0$ wird bzw. aller Arzneistoff freigegeben ist.

Der nach r und A wichtigste Parameter ist h, weil durch die Wahl von h bei $r = \text{const.}$ die Oberfläche des Zylinders festgelegt wird. Auch wenn A und r nicht mehr variabel sind, kann $\frac{dc}{dt}$ im Bereich bis $\frac{dc}{dt} = 0$ doch noch durch h bzw. die Zylinderoberfläche reguliert werden. Das ist ein großer Vorteil, der bei Kugeln entfällt. Alle anderen Variablen, durch die $\frac{dc}{dt}$ nach gleichen Schmelz- und Abkühlungsbedingungen beeinflusst wird (physikalische Inhomogenität, Kristallinität, Anteil an Cholsäuredimeren, Quellung, Gerüstbildung usw.), sind hauptsächlich von r und A abhängig, gehen also mit r und A in $\frac{dc}{dt}$ bereits ein.

Durch Verändern von h bzw. der Zylinderoberfläche ist bei kontinuierlicher pH-Änderung die Möglichkeit gegeben, in besserer Näherung eine Freigabe nach einer 0. Ordnung zu erreichen, und zwar für jeden Arzneistoffgehalt der Schmelze über jede beliebige Zeit und jede beliebige Arzneistoffmenge pro Zeiteinheit. Wenn außerdem h zur Regulierung allein nicht mehr ausreicht, könnte die Oberfläche trotzdem weiter vergrößert werden - entweder durch nachträgliche, definierte Bohrungen (kegel-, halbkugel-, zylinder-, kegelstumpfförmig usw.) an einer oder beiden Kreisflächen des Zylinders (h minus Bohrungstiefe darf jedoch nicht kleiner als d werden) oder gleich durch die Verwendung entsprechender Matrizen beim Formen (der Gießlinge, Extrusionsformlinge usw.).

Theoretisch wäre die Freigabe nach einer 0. Ordnung bei pH-unabhängiger Freigabegeschwindigkeit sogar möglich durch „Vergrößern der Oberfläche im Zylinder“ (definierte geschlossene Hohlräume bzw. Kavernen, z.B. durch das Verarbeiten erstarrender Schäume).

d. Die Wirkstofffreigabe aus Gießlingen mit 28,0 % Paracetamol

Um die Relationen zwischen $\frac{dc}{dt}$ der untersuchten Splittergranulate und $\frac{dc}{dt}$ des Formlingstyps festzustellen, wurden jeweils 500 mg schwere zylindrische Gießlinge einer Cholsäureschmelze mit 28,0 % Paracetamol hergestellt.

Im Half change-Test wird aus dem Gießling der Arzneistoff in 9 Std. nur zu weniger als 55 % freigegeben (Abb. 25).

Zwischen 5. und 8. Std. beträgt die Freigabekonstante $^0k_F = 5,5 \text{ \%/Std.}$. Es wird deutlich, daß bei höheren Arzneistoffgehalten weitere Lösungsphänomene wirksam werden, bzw. $\frac{dc}{dt}$ des Arzneistoffs von weiteren Faktoren beeinflusst wird. Gießlinge mit einem Paracetamolgehalt von 28 % behalten makroskopisch fast 7 Std. ihre Form. Doch dann löst sich das Gerüst teilweise in plättchenartigen Fetzen ab, wodurch $\frac{dc}{dt}$ des Paracetamols nach 7 Std. wiederum ansteigt und zwischen der 8. und 9. Std. nochmals stärker beschleunigt wird, was bei konstantem pH des Lösungsmittels (pH 7,35) ab maximal 7 Std. nach den bisherigen Erfahrungen nicht mehr eintreten dürfte.

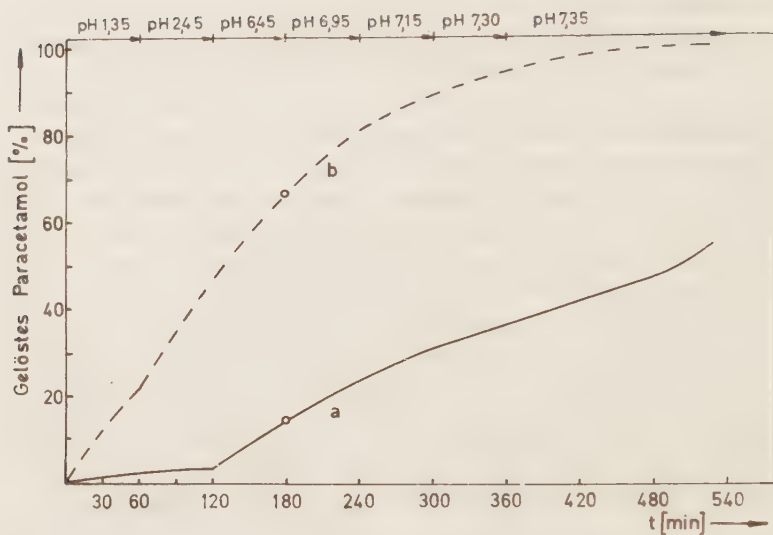


Abb. 25: Freisetzungsgeschwindigkeit des Paracetamols beim Half change-Test aus einer Cholsäureschmelze mit 28,0 % Paracetamol

- a. aus zylindrischen Gießlingen (Durchmesser 8,00 cm, Zylinderhöhe 8,50 mm)
- b. aus einem durch Zerkleinern der gleichen Gießlinge erhaltenen Splittergranulat der Korngröße 2,00 - 2,50 mm

Die Gerüste werden wohl kaum nur bei sehr großen Formlingen zerfallen und sich ablösen (vgl. S. 73), bei der größeren und unregelmäßigeren Oberfläche der Splittergranulate fällt es aber nicht auf.

e. Herstellung und Untersuchung von Formlingen mit hohem Arzneistoffgehalt

Gießlinge aus Cholsäureschmelzen mit höherem Arzneistoffgehalt sind nach dem Erstarren nicht mehr ohne weiteres homogen, weder chemisch noch physikalisch.

Bei hohen Arzneistoffgehalten wird die Kristallinität der Schmelzen nicht nur bei großen Formlingen zum Problem: Erhitzt man derartige Schmelzen nur eben bis zur Klarschmelze, so sind noch Kristallreste bzw. Mikrokristalle vorhanden, die beim Abkühlen als Kristallisationskeime wirken. Hierdurch nimmt die Kristallinität sowohl hinsichtlich Anzahl als auch Größe der entstehenden Kristalle zu und die Plastizität ab. Damit besteht auch die Gefahr einer Entmischung, die dadurch gegeben ist, daß die Dichte der Schmelze meist niedriger ist als die des festen Arzneistoffs. Diese Gefahr besteht besonders bei Arzneistoffen mit hohem Schmelzpunkt (z.B. Chlorothiazid), da diese in hohen Konzentrationen bereits auskristallisieren, wenn die beim Abkühlen zunehmende Viskosität der Schmelzen noch sehr gering ist. Deshalb zwingen die Cholsäureschmelzen mit hohem Paracetamolgehalt zu einem Kompromiß: Entweder erhitzt man die Schmelzen länger und erhält dabei glasklare, also gut amorphe und homogen erstarrte Schmelzen bzw. Gießlinge; diese haben jedoch einen höheren Gehalt an Cholsäurederivaten. Oder man erhitzt die Schmelzen kürzer. Hierbei werden geringere Mengen an Cholsäurederivaten gebildet. Die erstarrten Schmelzen werden dann aber mit steigendem Paracetamolgehalt zunehmend kristalliner und damit inhomogener, was zu einer geringeren Dosierungsgenauigkeit führt.

Makrokristallin vorliegender Arzneistoff trägt sicher dazu bei, daß das Gefüge der Gerüste bei Gießlingen bereits bei einem Paracetamolgehalt von 28 % erheblich gestört werden kann und sich deshalb Gerüstteile ablösen. Allgemein kann aber auch die Festigkeit der Gerüste bei einer 28 %igen Schmelze durch ihre größere Porosität schon so stark herabgesetzt sein, daß die Gerüste keine einheitlichen, zusammenhängenden Schichten mehr zu bilden vermögen. Denn es bestehen zwischen $\frac{dc}{dt}$ eines nach der üblichen Methode hergestellten Splittergranulats einer Cholsäureschmelze mit 27,8 % Paracetamol und $\frac{dc}{dt}$ eines aus zerkleinerten Gießlingen mit kristallinem Kern hergestellten Splittergranulats mit 28,0 % Paracetamol bei gleicher Korngröße (2,00 - 2,50 mm) keine signifikanten Unterschiede (vgl. Abb. 24 und 25). Auch bei Splittergranulaten aus Cholsäureschmelzen der Korngröße 2,00 - 2,50 mm mit 80 % Paracetamol, also Granulaten mit wesentlich höherem Arzneistoffgehalt, führen geringfügige Änderungen der Herstellungs- bzw. Abkühlungsbedingungen (und dadurch bedingte Kristal-

linitätsunterschiede) zu keiner abweichenden Wirkstofffreigabe (Abb. 26, b).

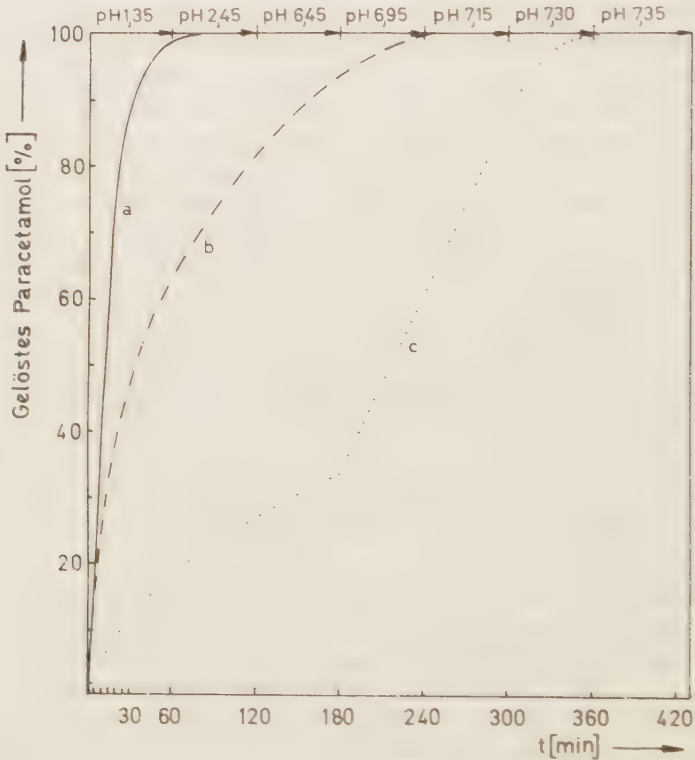


Abb. 26: Freisetzungsgeschwindigkeit des Paracetamols (Half change-Test)

- Brikettgranulat aus geschmolzenem Paracetamol ohne Cholsäure (Korngröße 2,00 - 2,50 mm)
- Zwei Splittergranulate aus Cholsäureschmelzen mit 80,0 % Paracetamol der Korngröße 2,00 - 2,50 mm; das eine bereitet nach der auch sonst angewendeten Methode, das andere aus zerkleinerten Gießlingen mit makrokristallinem Kern
- Zylindrische Gießlinge einer Cholsäureschmelze mit 80,0 % Paracetamol (Durchmesser 8,00 mm, Zylinderhöhe 8,05 oder 10,02 mm) und amorphem oder kristallinem Kern; Mittelwert

Bei der Untersuchung der Freisetzungsgeschwindigkeit des Paracetamols aus Gießlingen der Cholsäureschmelzen mit 80 % Paracetamol treten hingegen nach der 3. Std. - teilweise erhebliche - Abweichungen auf (Abb. 26, c). Diese sind jedoch wahrscheinlich auf Mängel der angewendeten Untersuchungsmethodik zurückzuführen, denn die Gießlinge mit 80 % Paracetamol sind sehr schwer (Dichte, berechnet aus den Zylindern: 1,236 - 1,241). Bei mehrmaliger Untersuchung der Paracetamolfreigabe aus gleichen Gießlingen kommt es ab der 4. Std. zu so großen Differenzen, daß keine deutlichen Unterschiede zwischen der prozentualen Paracetamolfreigabe gleichgroßer Gießlinge unterschiedlicher Kristallinität und der prozentualen Paracetamolfreigabe aus Gießlingen mit gleicher Kristallinität aber um ~ 25 % vergrößerter Zylinderhöhe festzustellen sind. Die prozentuale Paracetamolfreigabe aus allen untersuchten Gießlingen stimmt jedoch in den ersten 3 Std. völlig überein. Auch erfolgt sie stets nach den gleichen kinetischen Gesetzmäßigkeiten:

- A. in den ersten 3 Std. eine Freigabegeschwindigkeit, die nicht nach einer 0. Ordnung verläuft und
- B. in der 4. und 5. Std. immer eine Freigabegeschwindigkeit 0. Ordnung.

Die visuelle Beobachtung ergab, daß bei Gießlingen mit 80 % Paracetamol bis einschließlich 3. Std. ein deutliches Gerüst vorhanden ist, das sich in der 4. Std. in weissen, sich anschließend lösenden Schlieren abhebt. Von diesem Zeitpunkt an verkleinern die Gießlinge ihr Volumen fast wie ein einheitlicher, reiner Stoff.

f. Zur Kinetik der Freigabegeschwindigkeit des Paracetamols aus Cholsäureschmelzen mit höherem Arzneistoffgehalt

Einige interessante Aspekte ergeben sich, wenn man die Freigabegeschwindigkeit des Paracetamols aus Schmelzen mit niedrigem und Schmelzen mit hohem Paracetamolgehalt vergleicht (Abb. 15, 16, 20, 25 mit Abb. 26, Kurven). Im Bereich bis etwa 5 Std. sind die Kurven der Schmelzen mit niedrigem Gehalt in zwei Abschnitte (außer vielleicht Kurve a in Abb. 25) unterteilbar, nämlich 0 - 2 Std. und 3. bis 6. Std., weil nach der 2. Std. (ab pH 6,45) die Cholsäure

verstärkt in Lösung geht. Gießlinge mit sehr hohem Paracetamolgehalt (Abb. 26, Kurve c) zeigen jedoch einen ersten, sich über drei Stunden erstreckenden Abschnitt; das wird darauf zurückgeführt, daß ab pH 6,95 auch die Löslichkeit der Choloylcholsäuren beträchtlich zunimmt. Vergleicht man bei letzterer Kenntnis in Abb. 15, 16, 20 und 25 b die prozentuale Paracetamolfreigabe nach genau 3 Std., so treten Abweichungen auf, die wahrscheinlich auf den unterschiedlichen Gehalt an Choloylcholsäuren und deren freigabeverzögernden Einfluß zurückzuführen sind. Bei den drei untersuchten Splittergranulaten (Abb. 15, 16 und 20) nimmt die Konzentration der Choloylcholate in der Schmelze, da immer nur bis zur Klarschmelze erhitzt wurde, ab und damit ebenfalls deren freigabeverzögernder Einfluß proportional zum steigenden Paracetamolgehalt. Das wird besonders deutlich bei der Korngröße I, wo in Abb. 15 der Wert der Paracetamolfreigabe am Ende der 3. Std. bei der Schmelze mit 8,30 % Paracetamol niedriger ist, als - bedingt durch die bessere Löslichkeit der Cholsäure beim pH-Wert 6,45 - zu erwarten wäre. Abgeschwächt ist gleiches auch bei I in Abb. 16 (16,72 %ige Schmelze) festzustellen. Hingegen wird dieser freigabeverzögernde Effekt der Choloylcholsäuren bei I der 25,04 %igen Schmelze in Abb. 15 nicht mehr sichtbar. All dies geht aus Abb. 20 ebenfalls hervor. Der auf die Choloylcholsäuren zurückzuführende, freigabeverzögernde Effekt nimmt weiterhin um so mehr ab, je kleiner die Teilchen sind (vgl. in Abb. 15: 8,30 %ige Schmelze, bei I, II und III). Auch bei hohem Paracetamolgehalt (28,0 %) ist bis zu einer Teilchengröße von 2,00 - 2,50 mm (vgl. Kurve a in Abb. 25) dieser lösungsverzögernde Einfluß nicht mehr, aber bei Vergrößern der Partikel zu Gießlingen (vgl. Kurve b in Abb. 25) wieder deutlich feststellbar; ebenso in Abb. 26 zwischen Kurven b und c.

7. Resorption und in vivo-Freisetzungsgeschwindigkeit eines Arzneistoffs (Paracetamol) aus Schmelzen von Cholsäure/Arzneistoff-Gemischen beim Menschen

Eines der wichtigsten biopharmazeutischen Probleme ist die Frage, inwieweit die in vitro gefundene Freisetzungsgeschwindigkeit mit der Freisetzungsgeschwindigkeit in vivo übereinstimmt. Neben den ver-

schiedenen individuellen Schwankungen hinsichtlich pH-Wert, Motorik des Gastrointestinaltraktes usw. können diese beiden genannten Parameter noch durch die in Lösung gehende Cholsäure beeinflusst werden⁷⁾. Weiter ist zu erwarten, daß sich in Abhängigkeit von der jeweiligen Hilfsstoffkonzentration auch die Resorption des Arzneistoffs ändert.

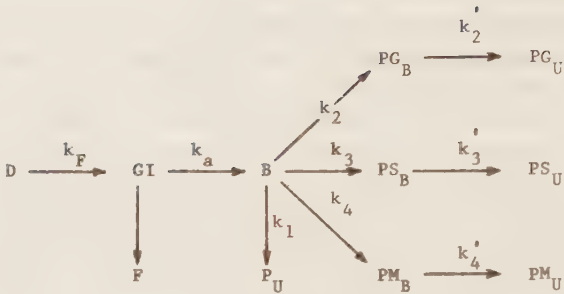
Für die in vivo-Versuche wurden ein Splittergranulat und ein Gießling ausgewählt, die nicht nur das Paracetamol unterschiedlich schnell freigeben, sondern sich auch in der Partikelgröße und dem Gehalt an Cholsäure, Cholsäurederivaten und Arzneistoff wesentlich unterscheiden.

a. Zur Untersuchungsmethodik

Für die nach peroraler Applikation von festem Paracetamol ablaufenden möglichen Verteilungen im menschlichen Körper lassen sich auf Grund von Literaturangaben folgende Annahmen aufstellen:

1. Paracetamol metabolisiert erst nach erfolgter Resorption.
2. Die Ausscheidung des resorbierten Paracetamols erfolgt
- metabolisiert oder nicht metabolisiert - nur mit dem Urin.
3. Paracetamol und seine Metaboliten verteilen sich in der Biophase zwischen allen mit dem Blut in Verbindung stehenden Geweben so schnell, daß zwischen den Verteilungsräumen der Biophase zu jeder Zeit t ein Konzentrationsgleichgewicht besteht, also in keinem Kompartiment das Paracetamol oder seine Metaboliten kumulieren.

Die biologische Verteilung kann dann zusammengefaßt durch das folgende pharmakokinetische Modell beschrieben werden:

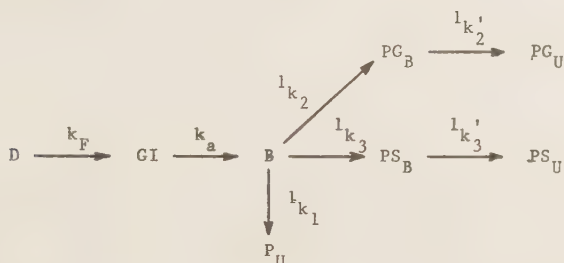


(Modell I)

- D = Menge Paracetamol in der Arzneiform
 GI = Menge Paracetamol im Gastrointestinaltrakt
 F = Menge Paracetamol im Faeces
 B = Menge Paracetamol im Blut(kompartiment)
 PG_B = Menge Paracetamolglucuronid im Blut
 PS_B = Menge Paracetamolsulfat im Blut
 PM_B = Menge sonstiger Paracetamolmetaboliten im Blut
 PG_U = Menge Paracetamolglucuronid im Urin
 PS_U = Menge Paracetamolsulfat im Urin
 PM_U = Menge sonstiger Paracetamolmetaboliten im Urin
 P_U = Menge Paracetamol im Urin
 k_F = Freisetzungsgeschwindigkeitskonstante des Paracetamol aus der Arzneiform
 k_a = Resorptionsgeschwindigkeitskonstante des Paracetamol
 k_1 = Exkretionsgeschwindigkeitskonstante des nicht metabolisierten Paracetamol
 k_2, k_3, k_4 = Bildungsgeschwindigkeitskonstante des Paracetamolglucuronids (k_2), des Paracetamolsulfats (k_3) und sonstiger Paracetamolmetaboliten (k_4)
 k'_2, k'_3, k'_4 = Exkretions- bzw. Eliminationsgeschwindigkeitskonstanten des Paracetamolglucuronids (k'_2), des Paracetamolsulfats (k'_3) und sonstiger Paracetamolmetaboliten (k'_4)

Von k_1 , k_2 , k_3 , k_2' und k_3' ist bekannt, daß sie Geschwindigkeitskonstanten 1. Ordnung sind^{25,28}). Es ist anzunehmen, daß dies - außer für k_F - auch für die anderen Konstanten weitestgehend zutrifft, da die meisten biologischen Prozesse einem Geschwindigkeitsgesetz 1. Ordnung folgen.

Wird nur das resorbierte Paracetamol berücksichtigt und nimmt man an, daß die Konstante k_4 im Vergleich zu k_1 , k_2 und k_3 sehr klein ist, so kann Modell I für eine peroral applizierte Depotdosis vereinfacht werden zu



(Modell II)

Für eine peroral applizierte Paracetamol-Lösung entfallen in Modell II D und k_F (Modell IIa).

b. Renale Exkretion des Paracetamols nach peroraler Applikation einer wässrigen Lösung, eines in Hartgelatine kapseln gefüllten Splittergranulats und eines Gießlings

Für pharmakokinetische Untersuchungen werden meist Blut- und/oder Urinkonzentrationen herangezogen. Die hier durchgeführten Arbeiten basieren auf den Urindaten mehrerer Probanden (Tab. 4, 5 und 6), denen die verschiedenen Arzneiformen im „crossing over test“ gegeben wurden.

Zeit nach Applikation [Std.]	Proband 1		Proband 2		Proband 3	
	pH	[%]	pH	[%]	pH	[%]
1	6,85	7,74	6,55	9,98	4,90	10,03
2	6,25	23,63	6,45	25,37	4,85	20,08
3	5,65	42,69	6,75	43,40	5,00	37,69
4	5,70	62,21	5,50	56,83	5,00	49,56
5	5,65	74,50	6,00	68,97	4,95	59,93
6	5,55	82,18	5,10	76,55	4,90	67,58
8	5,75	89,84	5,40	86,60	4,90	82,58
24	(5,85)	98,25 =====	(5,40)	99,53 =====	(4,95)	96,38 =====

Zeit nach Applikation [Std.]	Proband 4		Proband 5	Proband 6
	pH	[%]	[%]	[%]
1	4,90	5,95	3,32	6,82
2	-	-	19,52	21,70
3	5,05	39,68	36,44	40,15
4	-	-	53,13	53,83
5	5,00	64,64	64,25	65,90
6	5,80	73,07	74,47	72,96
7	5,95	78,61	-	-
8	-	-	84,50	82,66
9	7,20	86,62	-	-
24	-	92,41 =====	102,82 =====	98,64 =====

Tab. 4: Kumulative, renale Exkretion des Gesamt-Paracetamols nach peroraler Applikation von 100 ml einer wässrigen, 1 %igen Lösung (entsprechend einer Dosis von 1000 mg Paracetamol).

pH = pH-Wert des Harns (in Klammern = pH-Wert des Sammelurins)

[%] = Nichtmetabolisiertes und metabolisiertes, ausgeschiedenes Paracetamol in Prozent der Dosis

Zeit nach Applikation [Std.]	Proband 1		Proband 2		Proband 3	
	pH	[%]	pH	[%]	pH	[%]
1	-	-	6,75	1,03	4,85	1,22
2	6,50	4,01	6,55	4,25	4,95	3,66
3	5,70	10,69	5,30	9,33	4,85	7,67
4	5,50	17,02	5,05	14,89	4,85	12,78
5	5,50	24,02	5,65	20,45	4,80	18,24
6	5,35	31,48	5,15	26,65	4,80	23,37
7	5,20	38,35	5,75	34,41	4,75	29,69
8	5,25	46,17	6,00	41,74	4,80	35,91
10	5,50	59,12	6,15	57,36	4,95	45,33
12	5,95	70,28	6,25	67,97	5,00	52,71
24	(5,95)	89,66 =====	(5,35)	84,23 =====	(5,05)	72,93 =====

Zeit nach Applikation [Std.]	Proband 4		Proband 5		Proband 6	
	pH	[%]	pH	[%]	pH	[%]
1	5,40	0,88	5,85	0,52	5,20	0,32
2	5,25	3,49	6,15	4,29	5,65	2,20
3	5,45	8,04	5,95	11,84	5,35	5,75
4	5,40	16,72	6,75	22,22	5,40	10,30
5	4,85	25,24	7,55	34,70	5,65	15,95
6	5,70	34,42	7,30	46,80	5,60	21,39
7	7,50	42,07	6,70	60,35	5,45	28,20
8	7,50	48,47	6,05	71,50	5,30	34,73
10	6,60	58,80	-	85,65	-	45,23
12	7,20	69,93	-	92,42	-	52,88
24	(6,10)	86,39 =====	-	103,33 =====	-	67,38 =====

Tab. 5: Kumulative, renale Exkretion des Gesamt-Paracetamols nach peroraler Applikation zweier gleicher Gießlinge, entsprechend einer Gesamtdosis von 1000 mg Paracetamol.

pH = pH-Wert des Harns (in Klammern = pH-Wert des Sammelurins)

[%] = Nichtmetabolisiertes und metabolisiertes, ausgeschiedenes Paracetamol in Prozent der Dosis

Zeit nach Applikation [Std.]	Proband 1			Proband 2			Proband 3		
	pH	[mg]	[%]	pH	[mg]	[%]	pH	[mg]	[%]
1	6,60	0,12	0,96	6,55	0,40	0,16	5,00	1,22	0,24
2	5,95	4,50	3,60	5,95	10,07	4,03	5,20	18,38	3,68
3	5,45	13,10	10,48	5,55	29,27	11,71	5,75	57,83	11,56
4	5,50	24,01	19,21	5,25	50,79	23,12	5,45	97,65	19,53
5	5,40	35,26	28,21	5,30	76,71	30,68	5,15	154,90	30,98
6	5,40	47,41	37,93	5,00	101,24	40,49	5,10	202,85	40,57
7	5,45	57,44	45,95	5,35	125,53	50,21	5,00	257,39	51,44
8	5,45	68,05	54,44	5,20	145,73	58,29	5,00	294,91	58,98
10	5,45	81,21	64,97	-	-	-	4,85	354,92	70,98
11,5	-	-	-	5,15	181,98	72,79	-	-	-
12	-	-	-	-	-	-	4,85	382,89	76,58
24	(5,85)	104,79	83,83	(5,35)	204,69	81,87	(4,85)	431,34	86,26
		=====	=====		=====	=====		=====	=====

Tab. 6: Kumulative, renale Exkretion des Gesamt-Paracetamols nach peroraler Applikation eines in Hartgelatine kapseln gefüllten Splittergranulats.

pH = pH-Wert des Harns (in Klammern = pH-Wert des Sammelurins)

[mg] = Nichtmetabolisiertes und metabolisiertes, ausgeschiedenes Paracetamol in mg

[%] = Nichtmetabolisiertes und metabolisiertes, ausgeschiedenes Paracetamol in Prozent der Dosis

Dosis bei Proband 1: 125 mg Paracetamol (1 Kapsel)

Proband 2: 250 mg Paracetamol (2 Kapseln)

Proband 3: 500 mg Paracetamol (4 Kapseln)

c. Insgesamt resorbierte Paracetamolmenge

Die insgesamt resorbierte und dann mit dem Harn eliminierte Paracetamolmenge beträgt bei Applikation

1. der wässrigen Lösung: 98 % (Mittelwert, 6 Probanden),
2. des Splittergranulats: 84 % (Mittelwert, 3 Probanden),
3. der Gießlinge: 84 % (Mittelwert, 6 Probanden).

$$\text{Paracetamol resorbiert } [\%] = \frac{U_{\infty}}{D} \cdot 100 = \text{Absorptionsrate}^{32)}$$

U_{∞} = insgesamt über den Harn ausgeschiedene Arzneistoffmenge berechnet als Paracetamol;

D = applizierte Paracetamolmenge (Dosis)

Bleibt bei der Bewertung der Gießlinge Proband 5 unberücksichtigt, so wird das Paracetamol der Gießlinge nur zu 80 % resorbiert (Mittelwert, 5 Probanden).

Die bei Einnahme der wässrigen Lösung resorbierte Paracetamolmenge entspricht den von Nelson und Marioka²⁵⁾ gefundenen Werten nach Applikation von pulverisiertem Paracetamol ohne Hilfsstoffzusatz in Hartgelatine kapseln (99 %; Mittelwert, 5 bzw. 9 Probanden).

Ein auffälliger Zusammenhang besteht zwischen insgesamt resorbierter Paracetamolmenge und der Zeit bis - in grober Näherung - kein Paracetamol mehr resorbiert wird, d.h. bis $\frac{dGI}{dt} = -k_a GI = \sim 0$. Da das Gesamt-Paracetamol mit einer Geschwindigkeit 1. Ordnung (1k_e) ausgeschieden wird, ergibt die Exkretion des Gesamt-Paracetamols nach beendeter Resorption, also wenn $-k_a GI = \sim 0$, im halblogarithmischen Koordinatensystem eine Gerade (Abb. 27 a - c). Je mehr Zeit benötigt wird, bis nach Abb. 27 a - c die Bedingung $-k_a GI = \sim 0$ erfüllt scheint, desto mehr nimmt die insgesamt resorbierte Paracetamolmenge ab (Abb. 28). Aus verschiedenen Gründen, vor allem infolge geringer Probandenzahl, ist die Linearität dieser Abhängigkeit nicht sicher. Auch können keine Untersuchungsergebnisse anderer Autoren zum Vergleich herangezogen werden, da über Retardformen des Paracetamols bisher nichts veröffentlicht wurde.

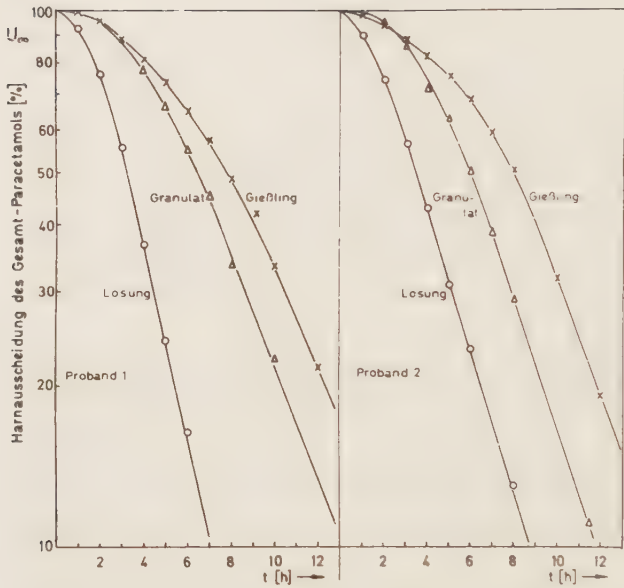


Abb. 27 a

Abb. 27 a - c: Kumulative renale Exkretion des Paracetamols (metabolisiert und nichtmetabolisiert) beim Menschen
Dosis: Lösung 1000 mg, Gießling 1000 mg, Granulat 125mg (Proband 1), 250 mg (Proband 2) und 500 mg (Proband 3)
 U_{∞} = insgesamt mit dem Urin ausgeschiedene Arzneistoffmenge

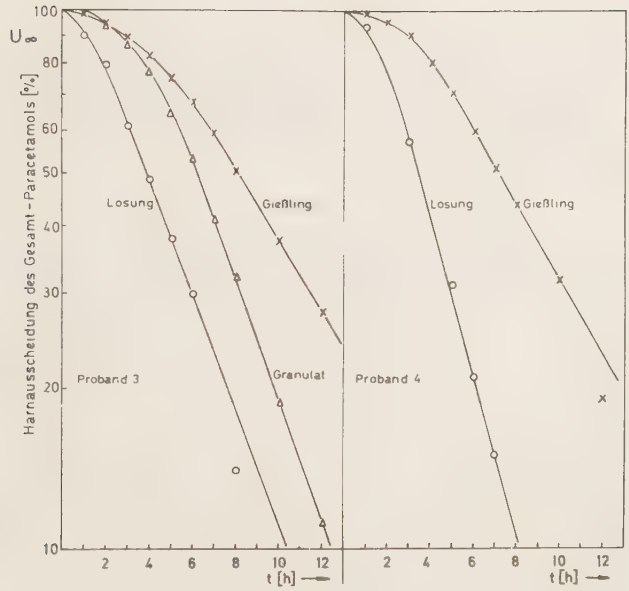


Abb. 27 b

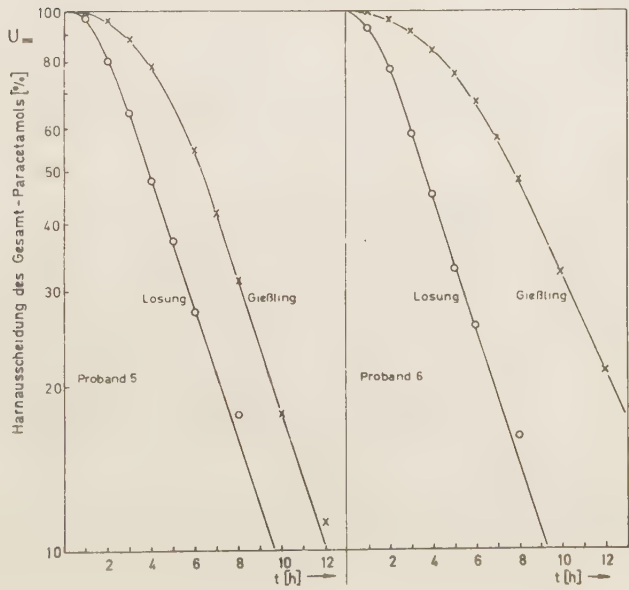


Abb. 27 c

Wie aus den späteren Untersuchungen mit dem Analogcomputer deutlich wird, kann bei Applikation des Splittergranulats und der Gießlinge die Exkretion des Gesamt-Paracetamols in Abb. 27 a - c auch in guter Näherung eine Gerade ergeben, wenn erst 90 % von U_{∞} resorbiert sind.

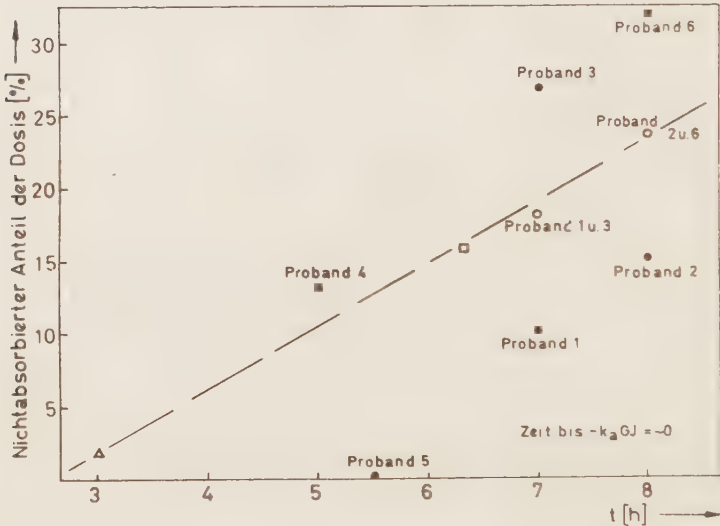


Abb. 28: Insgesamt resorbierte Paracetamolmenge in Abhängigkeit von der Zeit bis $k_a GI = \sim 0$

- ▲ = nach peroraler Applikation gelösten Paracetamols (Mittelwert, 6 Probanden)
- = nach peroraler Applikation des Splittergranulats (Mittelwert, 3 Probanden)
- = nach peroraler Applikation der Gießlinge
- = Mittelwerte der Probanden, bei denen nach peroraler Applikation der Gießlinge nach etwa gleichen Zeiten $k_a GI = \sim 0$ wird

Trotzdem kann aus Abb. 28 gefolgert werden, daß das Paracetamol um so schlechter resorbiert wird, je weiter es in die tieferen Darmabschnitte gelangt und damit auch um so schlechter, je langsamer es

freigesetzt wird.

Es kann hier (Abb. 28) jedoch keine Aussage gemacht werden, ob die Resorption des Paracetamols durch die Gegenwart gelöster Cholsäure beeinflusst wird.

d. Freigabeverzögerung bzw. Depotwirkung

Sowohl beim Granulat als auch beim Gießling wird die renale Exkretion des Paracetamol im Vergleich zur Lösung verzögert, d.h. auch in vivo wird das Paracetamol aus den Cholsäureschmelzen verzögert freigegeben (vgl. Abb. 29).

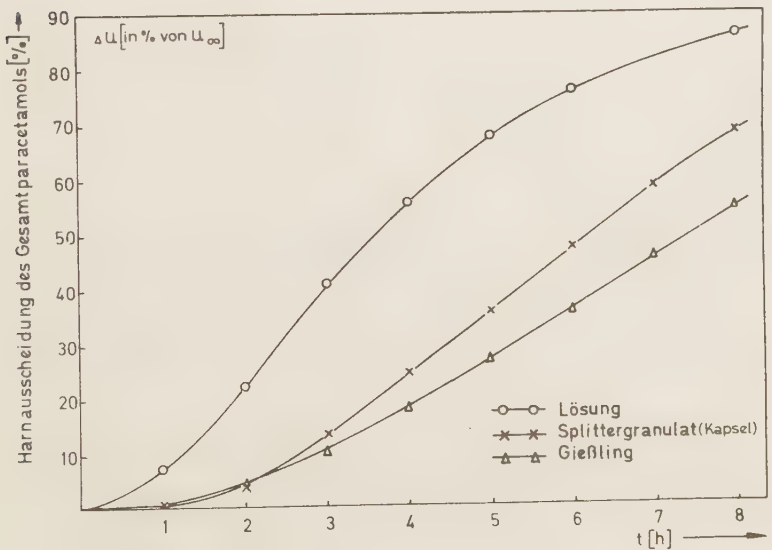


Abb. 29: Kumulative renale Exkretion des Gesamt-Paracetamols (Mittelwerte aller Probanden)

U_{∞} = insgesamt mit dem Urin ausgeschiedene Arzneistoffmenge

Auch ein Vergleich der stündlich ausgeschiedenen Arzneistoffmengen läßt eine Depotwirkung erkennen (Abb. 30).

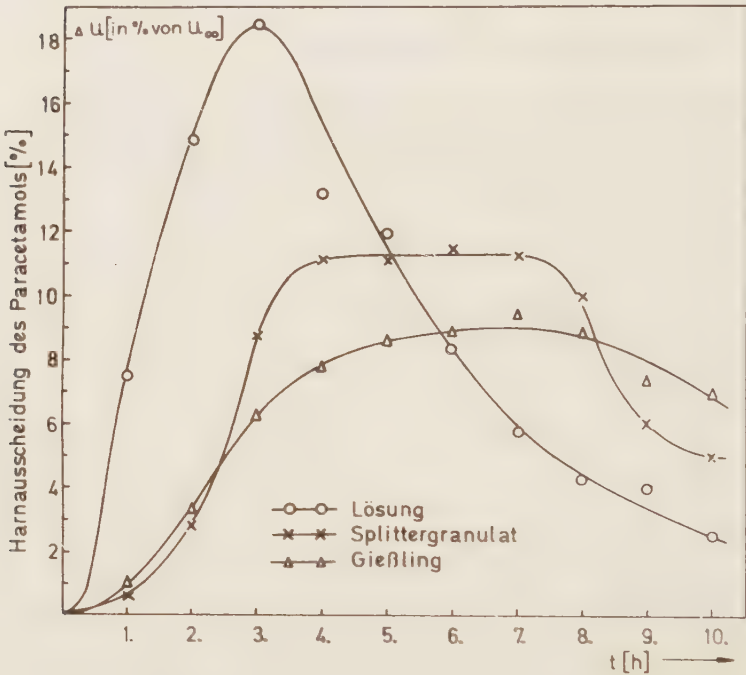


Abb. 30: Stündlich renal ausgeschiedene Arzneistoffmenge (berechnet als Paracetamol)

Lösung: (Mittelwerte, 6 Probanden)

Splittergranulat: (Mittelwerte, 3 Probanden)

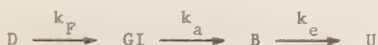
Gießling: (Mittelwerte, 6 Probanden).

(Werte der 7., 9. und 10. Stunde für die Lösung und der 9. Stunden für Splittergranulat und Gießling aus Abb. 27 a - c ermittelt)

c. In vivo-Freisetzungsgeschwindigkeit und Blutspiegel

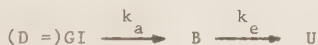
Aus den Harnausscheidungsdaten der Probanden (Tab. 4, 5 und 6) kann man die in vivo-Freisetzungsgeschwindigkeit des Paracetamols nach Applikation des Splittergranulats und der Gießlinge beschreiben:

Die Elimination des resorbierten Paracetamols erfolgt durch Metabolisierung und Exkretion des unveränderten Pharmakons. Metaboliten und unverändertes Paracetamol werden als „Gesamt-Paracetamol“ nur über den Harn ausgeschieden. Wenn $k_a \gg k_e$, kann Modell II weiter vereinfacht werden zu



(Modell III)

bzw. für eine applizierte Lösung zu



(Modell IIIa)

Da die Ausscheidungsgeschwindigkeit des Gesamt-Paracetamols in den Urin zu jeder Zeit T der Menge Gesamt-Paracetamol in der Biophase proportional ist, $\frac{dU}{dt} = k_e B$, lassen sich an Hand dieser Modelle auch gesicherte Angaben über die erreichten Blutspiegel und damit die zeitabhängigen Änderungen der Menge Gesamt-Paracetamol in der Biophase machen. Hingegen können Aussagen, ob die in vivo-Freisetzungsgeschwindigkeit aus den Erhaltungs- bzw. Depotdosen der Cholsäure/Paracetamol-Schmelzen mit der in vitro gefundenen übereinstimmt, nur unter der Annahme gemacht werden, daß k_a des Paracetamols durch die Cholsäure oder deren Derivate nicht beeinflußt wird.

c₁. Eliminationsgeschwindigkeit bzw. Eliminationskonstante k_e

Die Eliminations- bzw. Exkretionsgeschwindigkeitskonstante k_e des Gesamt-Paracetamols (vgl. Tab. 7) läßt sich aus dem Anstieg der Geraden in Abb. 27 a - c bestimmen, nach $1k_e = \frac{0,693}{t_{1/2}}$.

Proband	$k_e [h^{-1}]$		
	Lösung	Splittergranulat	Gießlinge
1	0,413	0,235	0,272
2	0,298	0,298	0,298
3	0,249	0,259	0,151
4	0,338	-	0,160
5	0,274	-	0,283
6	0,280	-	0,280

Tab. 7: Exkretionsgeschwindigkeitskonstanten 1k_e des Gesamt-Paracetamols (metabolisiertes und nichtmetabolisiertes Paracetamol)

1k_e sind jedoch nicht, wie man aus Abb. 27 a - c und Tab. 7 folgern könnte, von der applizierten Arzneiform abhängig, sondern können auch beim gleichen Probanden und gleicher Arzneiform erheblich schwanken²⁵⁾.

Die aus den eigenen in vivo-Untersuchungen ermittelten 1k_e stimmen - außer bei Gießlingen (Proband 3 und 4) - mit von anderen Autoren^{25, 28)} angegebenen Werten gut überein.

e₂. Resorptionsgeschwindigkeit bzw. Resorptionsgeschwindigkeitskonstante k_a

Für $k_a \neq \text{const.}$ erhält man statt k_F übergeordnete Konstanten, die die in vivo-Freisetzungsgeschwindigkeit in Abhängigkeit von dk_a beschreiben.

Die ermittelten Werte wären ohne weiteres zur Berechnung einer optimalen, aus Depot- und Initialdosis zusammengesetzten Retardform geeignet, da es dabei keine Rolle spielt, ob wirkliche k_F ($k_a = \text{const.}$) oder nur übergeordnete Konstanten ($k_a \neq \text{const.}$) bestimmt wurden.

e_{2,1} • Ermittlung von k_a durch Anwendung der Gleichung von Wagner-Nelson

Nach Modell IIIa ist zu jeder Zeit T diejenige Paracetamolmenge resorbiert worden, die sich in B und U zur Zeit T angesammelt hat. Da

1. k_e des Gesamtparacetamols eine Geschwindigkeit 1. Ordnung ist und k_e und das Verteilungsvolumen während der Versuche konstant bleiben,
2. die im Harn quantitativ bestimmte Verbindung die gleiche ist, die absorbiert wurde,

kann die in B enthaltene Menge Gesamt-Paracetamol durch die sich kontinuierlich in U ansammelnde Menge Gesamt-Paracetamol mit der Gleichung von Wagner-Nelson³³⁾ berechnet werden, wenn

3. keine Kumulierung des Paracetamol in einem anderen Kompartiment der Biophase als dem Blut (z.B. einem Gewebe) erfolgt ist, d.h. wenn zwischen Blut und Geweben immer ein Konzentrationsgleichgewicht besteht.

Unter der Voraussetzung, daß die genannten Annahmen zutreffen, kann die nachfolgende, von Wagner-Nelson entwickelte Gleichung angewendet werden:

$$\% A_T = \frac{\left(\frac{1}{K} \cdot \frac{dA_e}{dt} \right) + A_e}{A_e^\infty} \cdot 100$$

A_T = kumulativ zur Zeit T absorbierte Paracetamolmenge
(in Prozent von A_e[∞])

A_e = in U bis zur Zeit T angefallene Menge Gesamt-Paracetamol

A_e[∞] = U_∞ = maximal nach U ausgeschiedene Menge Gesamt-Paracetamol

K = Eliminationsgeschwindigkeitskonstante des Gesamt-Paracetamols (¹k_e)

Mit dieser Gleichung kann man die nach jedem Zeitintervall absorbierten Paracetamolmengen berechnen. Wenn die Resorptionsgeschwindigkeit einer applizierten, gelösten Paracetamolmenge 1. Ordnung ist, müßten für jeden Probanden die $\% A_T$ als $\log (U_{\infty} - \% A_T)$ in ein (halblogarithmisches) Koordinatensystem über T eingetragen, Punkte ergeben, die sich durch eine Gerade verbinden lassen. Aus dem Anstieg der Geraden könnte die Konstante k_a bestimmt werden. Man erhält jedoch keine Gerade.

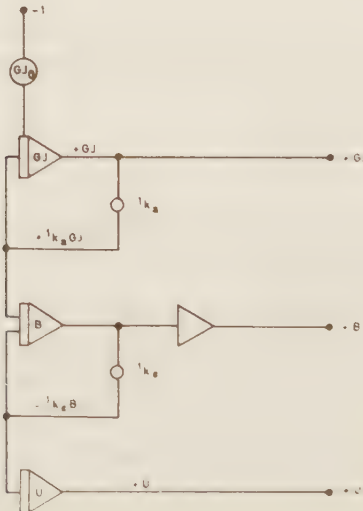
e_{2,2}. Ermittlung von k_a durch Anwendung eines Analogcomputers

Auch durch Einsatz eines Analogcomputers können die k_a bei Applikation der Paracetamollösung für jeden Probanden bestimmt werden. Biologisches Modell:



(Modell IIIa)

Schaltbild^{34, 35}:



Wenn man die Werte der kumulativen Harnausscheidung an Gesamt-Paracetamol auf das Koordinatenpapier des XY-Schreibers überträgt, kann die Einstellung der Potentiometer „ k_a “ und „ k_e “ so lange variiert werden, bis bestmögliche Deckung der simulierten Kurve mit den Meßdaten erreicht ist. Wird eine derartige Deckung erhalten, ist dadurch gleichzeitig der Beweis für die Richtigkeit des biologischen Modells erbracht.

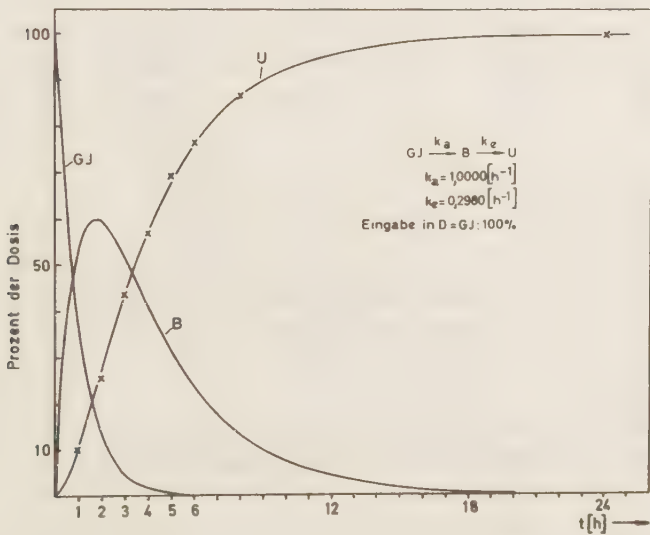


Abb. 31: Bestimmung von k_a und $\frac{dGI}{dt}$ des Paracetamols und k_e und $\frac{dB}{dt}$ des Gesamt-Paracetamols bei Applikation einer Paracetamol-lösung mit dem Analogcomputer (Dosis:

(Dosis: 1000 mg; Proband 2)

x = renal ausgeschiedene Mengen Gesamt-Paracetamol

Die Untersuchungen beweisen (Abb. 31),

1. daß sich die Verteilung des Paracetamols bei Applikation einer wässrigen Lösung mit Modell IIIa beschreiben läßt und die für dieses Modell gemachten Annahmen damit richtig sind;

2. daß mit dem Analogcomputer ermittelte und graphisch bestimmte k_e identisch sind;
3. daß die Absorption gelösten Paracetamols in guter Näherung mit einer Geschwindigkeit 1. Ordnung erfolgt und deshalb mit Hilfe einer Geschwindigkeitskonstanten 1k_a beschrieben werden kann (vgl. Tab.8).

Proband	$k_a \left[h^{-1} \right]$
2	1,0000
3	0,9780
5	0,7648
6	0,9400

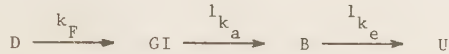
Tab. 8: Mit dem Analogcomputer bestimmte Absorptionsgeschwindigkeitskonstanten 1k_a des Paracetamols nach Applikation einer wässrigen Lösung (Dosis: 1000 mg)

e₃. Die in vivo-Freisetzungsgeschwindigkeit des Paracetamols aus dem Splittergranulat (Kapsel) und dem Gießling

Über k_a des Paracetamols finden sich in der Literatur keine Angaben. Bei dem Versuch, diese Konstante aus der Ausscheidungsgeschwindigkeit des Gesamt-Paracetamols zu bestimmen, fällt auf, daß beim Paracetamol fast alle Methoden, mit denen sonst die k_a von Arzneistoffen aus Harndaten ermittelt werden können, versagen. Meist liegt das daran, daß einerseits in den ersten Stunden nach Applikation aus physiologischen Gründen zu wenige Harnproben anfallen und andererseits (gelöstes) Paracetamol schnell resorbiert und als Gesamt-Paracetamol zu schnell wieder ausgeschieden wird. Wie aus nachfolgendem Abschnitt hervorgeht, kann k_a des Paracetamols auch durch Anwendung der Gleichung von Wagner-Nelson³³⁾ nicht bestimmt werden.

e_{3,1} • Ermittlung der in vivo-Freisetzungsgeschwindigkeitskonstanten k_F mit dem Analogcomputer

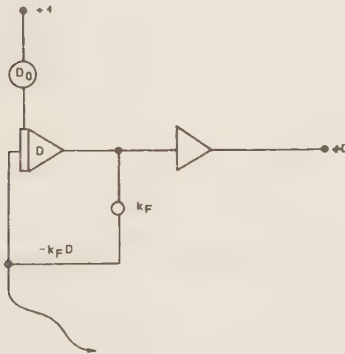
Biologisches Modell:



(Modell III)

Schaltbild: (in Anlehnung an H. Röpke und J. Riemann³⁶⁾)

Die Schaltung für Modell IIIa (S. 92) wird erweitert, indem in den Integrierer „GI“ $-k_F D$ statt GI_o eingegeben wird.



Deckung zwischen Meßdaten und simulierter Kurve wird bei allen Depotdosen durch Anwendung von Modell III in bester Näherung erreicht, wenn man annimmt, daß k_F 1. Ordnung ist (Abb. 32, 33).

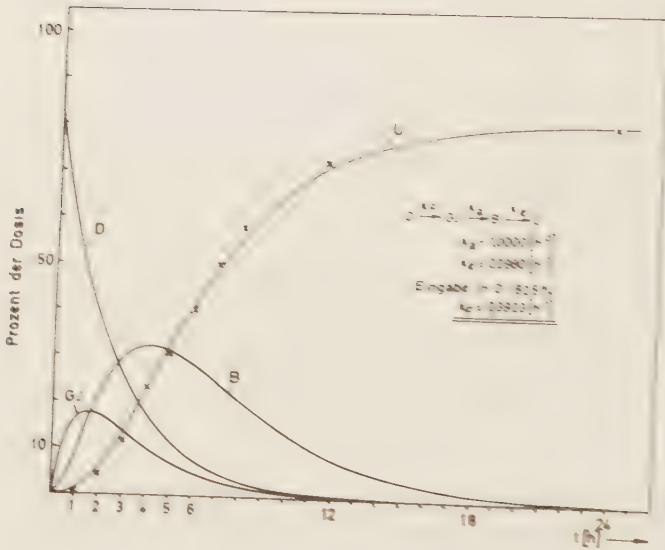


Abb. 32: Ermittlung von k_F , $\frac{dD}{dt}$ und $\frac{dGI}{dt}$ des Paracetamols sowie $\frac{dB}{dt}$ und $\frac{dU}{dt}$ des Gesamtparacetamols bei Applikation des Splittergranulats einer Cholsäureschmelze mit 27,8 % Paracetamol (Korngröße 2,00 - 2,50 mm; Dosis: 250 mg Paracetamol; Proband 2) mit dem Analogcomputer

x = renal ausgeschiedene Mengen Gesamt-Paracetamol

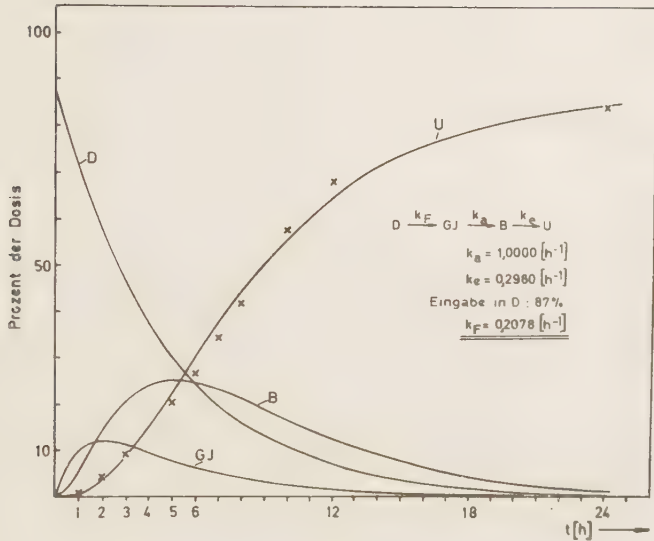


Abb. 33: Ermittlung von k_F , $\frac{dD}{dt}$ und $\frac{dGI}{dt}$ des Paracetamols sowie $\frac{dB}{dt}$ und $\frac{dU}{dt}$ des Gesamt-Paracetamols bei Applikation zweier Gießlinge (Zylinderhöhe 10,02 mm, Kreisdurchmesser 8,00 mm) einer Cholsäureschmelze mit 80 % Paracetamol (Dosis: 1000 mg Paracetamol; Proband 2)
x = renal ausgeschiedene Mengen Gesamt-Paracetamol

Die hierbei erhaltenen in vivo k_F -Werte betragen:

Splittergranulat bei Proband 2 $^1k_F = 0,3923 \text{ [h}^{-1}\text{]}$ und

bei Proband 3 $^1k_F = 0,4219 \text{ [h}^{-1}\text{]}$,

Gießlinge bei den Probanden 2 und 6 $^1k_F = 0,2078 \text{ [h}^{-1}\text{]}$ und

bei den Probanden 3 und 5 $^1k_F = 0,4346 \text{ [h}^{-1}\text{]}$.

1k_F der Gießlinge stimmen bei den Probanden 2 und 6 sowie 3 und 5 überein. Der Unterschied zwischen 1k_F der Gießlinge bei den zwei Probandenpaaren ist wohl vor allem damit zu erklären, daß die

Gießlinge bei den Probanden 2 und 6 den Verdauungstrakt schneller passierten.

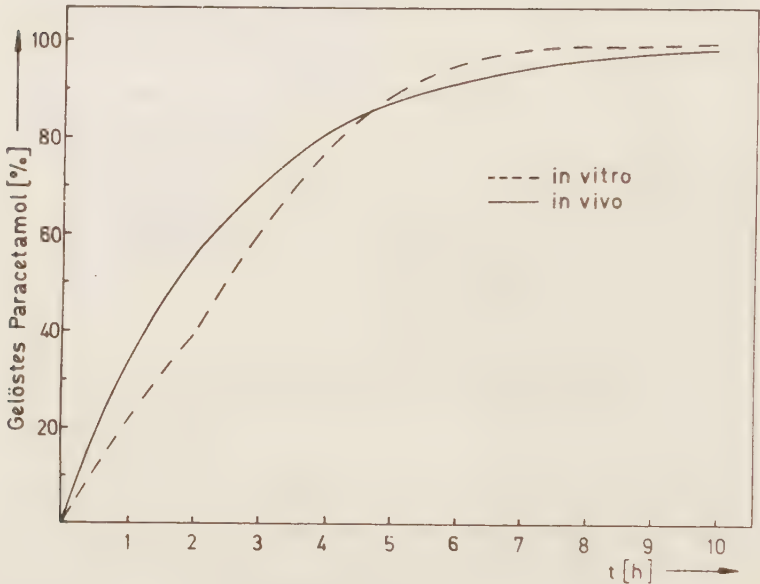


Abb. 34: Freisetzungsgeschwindigkeit des Paracetamols aus dem Splittergranulat einer Cholsäureschmelze (Paracetamolgehalt 27,8 %; Korngröße: 2,00 - 2,50 mm); die in vivo-Freisetzungsgeschwindigkeit (Probanden 2 und 3, Mittelwert) bezieht sich nur auf den Teil der Dosis, der resorbiert (bei $l_{k_a} = \text{const.}$ bzw. $dk_a = 0$) und über den Harn eliminiert wird

Abb. 34 zeigt, daß die Freisetzung aus dem Splittergranulat während der ersten Stunden in vivo größer ist als in vitro. Unter der Annahme, daß die mit den Probanden 2 und 3 gefundene in vivo-Freisetzungsgeschwindigkeit für eine größere Anzahl von Versuchspersonen repräsentativ ist, ergibt sich die Frage, weshalb sich in vivo- und in vitro-Kurven nicht decken. Zwei Gründe müssen in Betracht gezogen

werden:

1. Die Resorption des Paracetamols wird durch die Hilfsstoffe beeinflusst ($k_a \neq \text{const.}$).
2. Die in vitro-Methodik gibt die in vivo-Verhältnisse nicht ideal wieder.

Da bei der Entwicklung und Herstellung besonders von Retardformen weitestgehende Konvergenz von in vivo- und in vitro-Kurven angestrebt wird, läßt sich dieses wichtige Problem in vorliegendem Fall lösen - unabhängig davon, ob die Resorption des Paracetamols durch die Hilfsstoffe beeinflusst wird oder nicht - durch Änderung der Bedingungen, unter denen der Half change-Test durchgeführt wird. Man kann entweder

- a. die pH-Werte beibehalten und dann das Rührblatt vergrößern oder - einfacher - die Rührgeschwindigkeit erhöhen, oder
- b. man ändert nicht Rührblatt und/oder Rührgeschwindigkeit, sondern die pH-Werte - das erfordert allerdings in der 1. Std. einen pH-Wert, der dem des Mageninhalts eines Gesunden (nüchtern) kaum noch entsprechen dürfte.

Stimmt jedoch die Freisetzungsgeschwindigkeit in vivo mit der in vitro gut überein, so wird die Resorptionsgeschwindigkeit des Paracetamols durch die Hilfsstoffe beschleunigt, k_a also größer ($k_a \neq \text{const.}$). Auch würde dann bestätigt, daß die Peristaltik des Dünndarms durch die Hilfsstoffe gehemmt wird.

Aus Abb. 35 geht hervor, daß auch das Paracetamol aus den Gießlingen in den ersten 3 bis 4 Std. in vivo - außer bei den Probanden 2 und 6 in der 1. Std. - wesentlich schneller freigesetzt wird als in vitro. Unter Berücksichtigung des früher über die Anwendung der Untersuchungsmethodik bei Gießlingen Gesagten (vgl. S. 75), trifft aber für die in vivo-Freisetzungsgeschwindigkeit des Paracetamols offensichtlich das gleiche zu wie beim Splittergranulat.

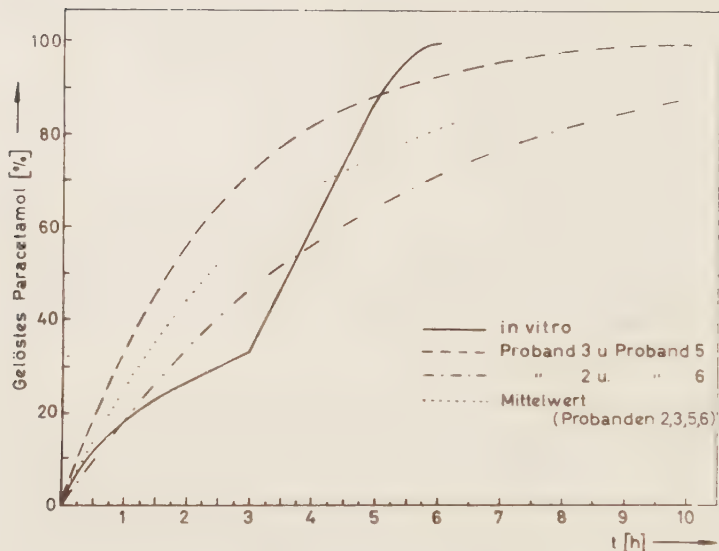


Abb. 35: Freisetzungsgeschwindigkeiten des Paracetamols aus zylinderförmigen Gießlingen (Höhe: 10,02 mm, Kreisdurchmesser 8,00 mm) einer Cholsäureschmelze mit einem Paracetamolgehalt von 80 %. Die in vivo-Freisetzungsgeschwindigkeiten beziehen sich nur auf den Teil der Dosis, der resorbiert (für $l_{ka} = \text{const.}$ bzw. $dk_a = 0$) und über den Harn eliminiert wird

Die Unterschiede zwischen den gefundenen in vivo- und in vitro-Freigabegeschwindigkeiten des Paracetamols sind sicher nicht darauf zurückzuführen, daß möglicherweise die pH-Werte in vivo während der ersten Stunden höher und nach 4 - 5 Std. niedriger als in vitro sind. Es ist wahrscheinlicher, daß die gelöste Cholsäure die Peristaltik des Dünndarms hemmt und dadurch nach einigen Stunden die Paracetamolfreigabe in vivo weiter verzögert wird. Ob gelöste

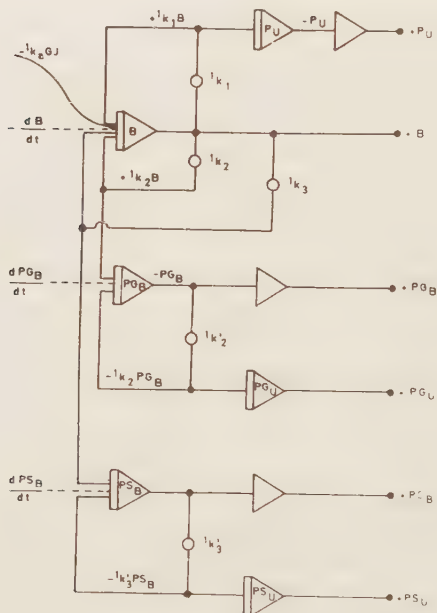
Cholsäure außerdem auch die Resorption des Paracetamols während der ersten Stunden verbessert und nach 4 - 5 Std. behindert, kann nur an Hand weiterer Untersuchungen geklärt werden.

e₄. Blutspiegel

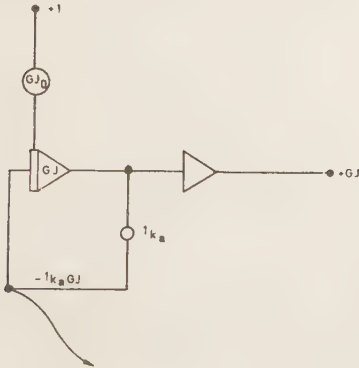
Wenn die in vivo-Freisetzungsgeschwindigkeit des Paracetamols für $k_a = \text{const.}$ aus den untersuchten Depotdosen 1. Ordnung ist, lassen sich mit diesen Retardformen auch keine konstanten Blutspiegel erreichen. Nach Applikation gelösten Paracetamols geht der Blutspiegel bei allen Probanden durch ein sehr deutliches Maximum, das bereits nach 1,7 bis 2,1 Std. erreicht ist (Abb. 31). Bei Applikation des Splittergranulats ist das Maximum weniger scharf ausgeprägt und treten erst nach 4,2 Std. auf (Abb. 32). Trotz der schlechteren Resorption können also mit dem Granulat ab spätestens 6. Std. höhere Konzentrationen des Gesamt-Paracetamols im Blut erzielt werden als mit der Lösung nach der gleichen Zeit. Bei Applikation der Gießlinge ist B_{max} bei Proband 5 nach etwa 4,5 Std. erreicht, bei allen anderen Probanden sogar erst nach 5 bis 6 Stunden (Abb. 33). Dabei ist das Maximum um so weniger deutlich, je langsamer das Paracetamol freigesetzt wird. Höhere Blutspiegel als mit der Lösung können mit den Gießlingen ab 4,5 (Proband 5) bis 7 Std. (Proband 6) erreicht werden.

Für die Wirksamkeit meist entscheidend sind jedoch die Blutspiegel des nichtmetabolisierten Arzneistoffs. Angaben über die erreichten Blutspiegel an nichtmetabolisiertem Paracetamol wurden von einer Simulierung der Modelle II und IIa (S. 79) erwartet.

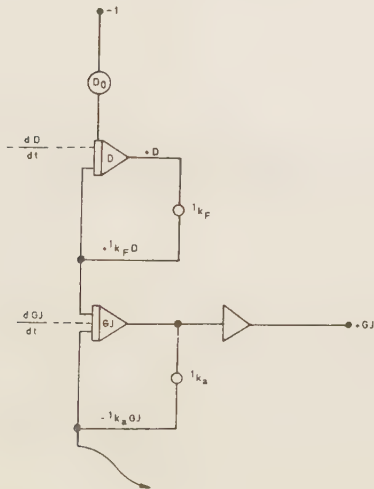
Folgendes Schaltbild wurde verwendet, bei dem nur $-1_{k_a} GI$ für Lösung, Splittergranulat und Gießling zu ändern sind:



- $1_{k_a} G I$ für die Lösung:



- $1_{k_a} G I$ für Splittergranulat und Gießling:



Für k_3 und k_2' wurden die mit dem Analogcomputer bestimmten Werte benutzt, für k_1 , k_2 , k_3 , k_2' und k_3' Mittelwerte aus der Literatur^{25,28};

$$\begin{aligned} k_1 &= 0,0121 \left[h^{-1} \right] \\ k_2 &= 0,1500 \left[h^{-1} \right] \\ k_3 &= 0,0700 \left[h^{-1} \right] \\ k_2' &= 0,6200 \left[h^{-1} \right] \\ k_3' &= 1,2500 \left[h^{-1} \right] \end{aligned}$$

Für die Untersuchungen wurde von folgenden Annahmen ausgegangen:

1. k_1 , k_2 , k_3 , k_2' und k_3' sind von der Dosis und der Arzneiform (Lösung, Splittergranulat und Gießling sowie gepulvertes Paracetamol andererseits) unabhängig.
2. Nach Ende eines jeden in vivo-Versuchs stehen die eliminierten Mengen nichtmetabolisierten Paracetamols, Paracetamolsulfats und -glucuronids unabhängig von Dosis und Arzneiform im konstanten Verhältnis zueinander.

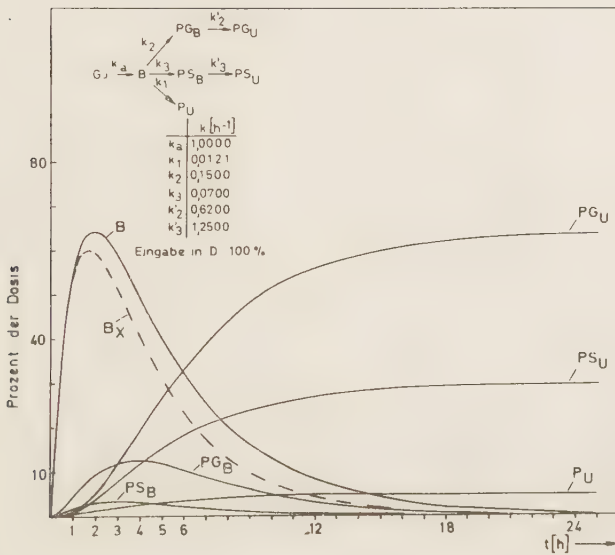


Abb. 36: Bei Applikation einer wässrigen Lösung des Paracetamols (Dosis: 1000 mg; Proband 2) mit dem Analogcomputer
 B_X = Blutspiegel des Gesamt-Paracetamols nach Modell IIIa

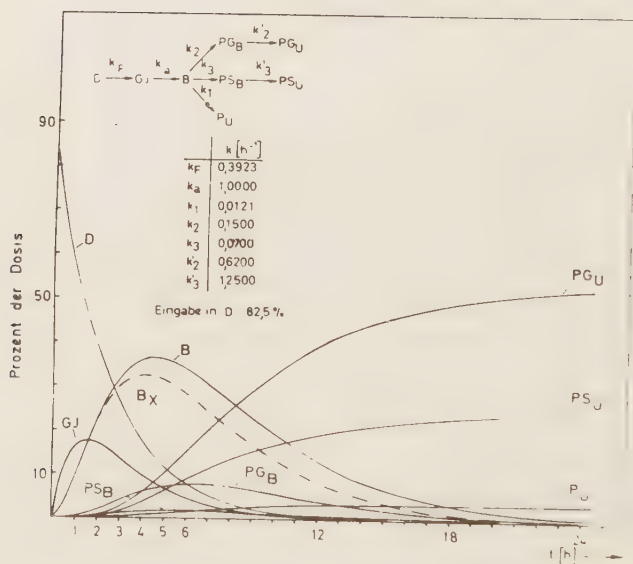


Abb. 37: Bei Applikation des Splittergranulats einer Cholsäureschmelze mit 27,8 % Paracetamol (Dosis: 250 mg Paracetamol; Proband 2) mit dem Analogcomputer
 B_X = Blutspiegel des Gesamt-Paracetamols nach Modell III

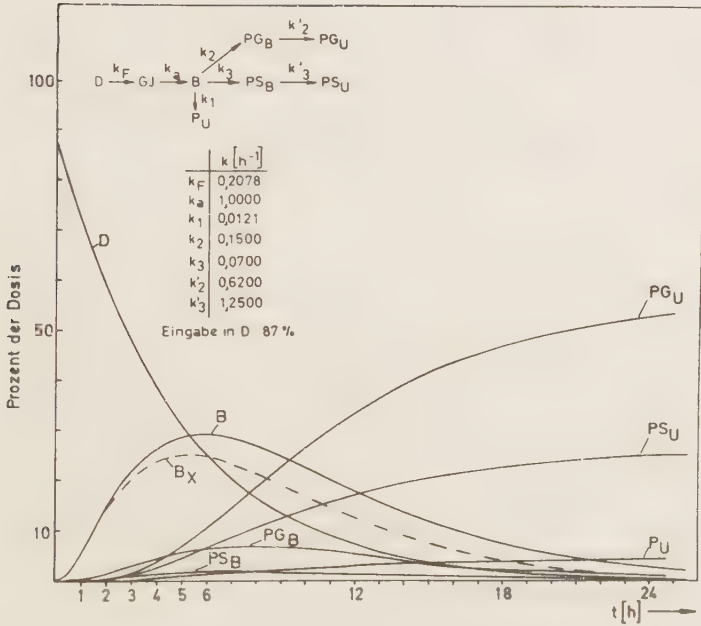


Abb. 38: Bei Applikation zweier Gießlinge einer Cholsäureschmelze mit 80 % Paracetamol (Dosis: 1000 mg Paracetamol; Proband 2) mit dem Analogcomputer B_x = Blutspiegel des Gesamt-Paracetamols nach Modell III

Außer für Proband 2 wurden diese Untersuchungen auch für Proband 6 (Lösung und Gießlinge) durchgeführt. Bei beiden Probanden werden für das nichtmetabolisierte Paracetamol stets höhere Blutspiegel als für das Gesamt-Paracetamol (nach Modell III bzw. IIIa = B_X in Abb. 36 - 38) gefunden. Auch die zur Zeit t ausgeschiedenen, experimentell ermittelten Mengen Gesamt-Paracetamol (berechnet als Paracetamol) liegen erheblich höher als die Mengen Gesamt-Paracetamol, die sich durch Addition von den zur Zeit t ausgeschiedenen Mengen des nichtmetabolisierten Paracetamols, Paracetamolglucuronids und -sulfats (letztere beiden berechnet als Paracetamol) ergeben. Wären die Konstanten k_2 , k_3 , k'_2 und k'_3 für die eigenen Probanden anwendbar, müßte zu jeder Zeit

$${}^U\text{Gesamt-Paracetamol} = P_U + PS_U + PG_U$$

sein. Das ist jedoch nicht der Fall (vgl. Abb. 39).

Deshalb müssen entweder die Eliminationsgeschwindigkeitskonstanten (k'_2 und k'_3) oder die Metabolisierungsgeschwindigkeitskonstanten (k_2 und k_3) oder auch alle vier Konstanten für die eigenen Probanden zu niedrig sein.

Genaue und bewiesenen Aussagen über die erreichten Blutspiegel nicht-metabolisierten Paracetamols und die eintretenden Verschiebungen der Maxima können unter Anwendung der Modelle II und IIa deshalb nur dann für einen Probanden gemacht werden, wenn bei diesem die Ausscheidung(sgeschwindigkeit) des nichtmetabolisierten Paracetamols sowie der Metaboliten (Sulfat, Glucuronid) quantitativ bestimmt worden wäre. Darauf wurde jedoch im Rahmen der vorliegenden Arbeit verzichtet.

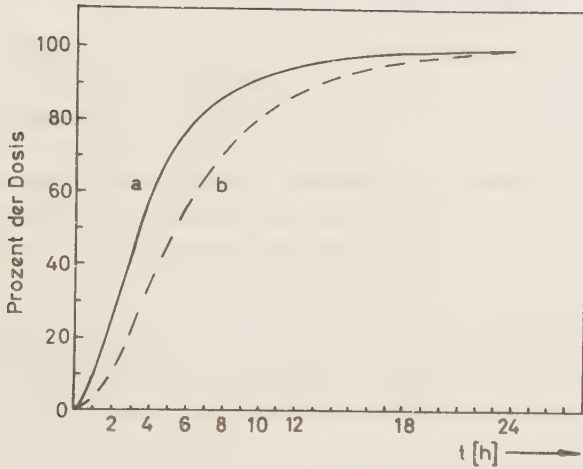


Abb. 39: Harnausscheidung des Gesamt-Paracetamols
nach Applikation einer Lösung (Dosis:
1000 mg; Proband 2)

- a. experimentell ermittelt und nahezu identisch mit $\frac{dU}{dt}$ nach Modell III (vgl. Abb. 32)
- b. ermittelt mit Werten für k_1, k_2, k_3, k'_2 und k'_3 aus der Literatur^{25,28)} unter Anwendung von Modell II (vgl. Abb. 38),
Harnausscheidung des Gesamt-Paracetamols

$$= P_U + PS_U + PG_U$$

8. Verarbeitung von Initial- und Depotdosis zur peroralen Retardform

Für die meist notwendige Vereinigung der in den vorhergehenden Abschnitten beschriebenen Depotdosen mit einer Initialdosis zur fertigen Arzneiform werden folgende Möglichkeiten gesehen:

a. Depotdosis besteht aus Granulaten oder kleineren Formlingen

1. Mit definierter Initialdosis in Hartgelatine- oder auch Oblatenkapseln vereinigt.
2. Gemische aus Initial- und Depotdosis werden zu gebrauchsfertigen Granulaten verarbeitet. Um eine Freigabe aus der Depotdosis vor der Applikation, etwa beim Suspendieren, zu verhindern, könnten feste Säuren (Ascorbin-, Citronensäure) zugesetzt werden. Auch ein Zusatz weiterer Geschmackskorrigentien wäre denkbar.
3. Bei genügend druckfester Depotdosis wird diese mit der Initialdosis und weiteren Hilfsstoffen zu Mantel-, Mehrschicht-, oder herkömmlichen Tabletten verarbeitet, wobei, wenn weitere Verzögerung der Wirkstofffreigabe durch Agglomeration bzw. Verkleinern der Gesamtoberfläche ausgeschlossen werden soll, gute Sprengmittel erforderlich sind.

b. Depotdosis besteht aus größeren Formlingen

1. Mit definierter Initialdosis in einer Kapsel vereinigt.
2. Der Formling wird mit der Initialdosis überzogen (Dragees).
3. Der Formling erhält eine besondere Gestalt, um mit der Initialdosis vereinigt zu werden (Abb. 40).

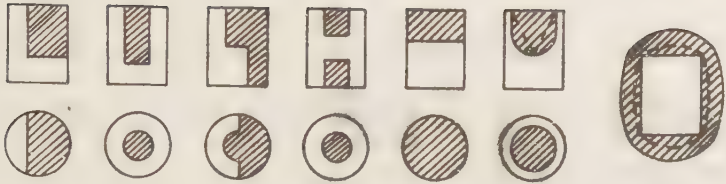


Abb. 40: Möglichkeiten der Vereinigung von Formlingen mit der Initialdosis am Beispiel von Zylindern. Initialdosis schraffiert gezeichnet. Auch eine Kombination zwischen diesen Formen wäre möglich.

4. Aus psychologischen Gründen könnten auch Initial- und Depotdosis getrennt gegeben werden, wenn sich beide durch Form oder Farbe deutlich unterscheiden.

9. Verwendung von Cholsäure bzw. Cholsäureschmelzen zur Herstellung magensaftresistenter Dragees

Unter bestimmten Voraussetzungen ist es, wie die vorangegangenen Untersuchungen zeigten, möglich, mit Cholsäure durch die Anwendung von Einbettungsmethoden perorale Arzneiformen herzustellen, die einen Wirkstoff bei den pH-Werten des menschlichen Magensaftes in so geringen Mengen freigeben, daß man diese Arzneiform als magensaftresistent bezeichnen kann. Es ist deshalb naheliegend, auch geeignete Umhüllungsverfahren zur Herstellung magensaftresistenter peroraler Arzneiformen unter Verwendung von Cholsäure bzw. Cholsäureschmelzen zu erarbeiten. Im vorliegenden Rahmen wurden damit zusammenhängende Untersuchungen jedoch auf die Herstellung magensaftresistenter Dragees beschränkt. Denn durch das Verändern magensaftresistenter Hüllschichten aus Cholsäure bzw. Cholsäureschmelzen ergäben sich gleichfalls zahlreiche Möglichkeiten, die Freigabegeschwindigkeit eines Wirkstoffs zu variieren, weil die Wirkstofffreigabe hauptsächlich von

1. der Löslichkeit (Resistenz),
2. der Permeabilität und
3. der Dicke

der Hüllschicht abhängig ist.

a. Verwendung reiner Cholsäure zu magensaftresistenten Überzügen

Als magensaftresistente bzw. dünndarmlösliche Überzüge³⁷⁾ für Tabletten- oder Drageekerne werden bisher durchweg Polymerisate verwendet. Neben den natürlichen Polymeren, wie Schellack, Sandarac, Tolubalsam, Mastix usw., sind es heute vor allem synthetische, wie Zelluloseacetatphthalat, Polyvinylacetatphthalat, Mischpolymerisate aus Acrylnitril und Acrylsäure oder aus Styrol und Maleinsäureanhydrid und andere. Es sind dies Stoffe, die Lacke bzw. zusammenhängende Filme zu bilden vermögen. Damit diese Filme schmiegsam, elastisch und nicht spröde werden, enthalten sie in der Regel Weichmacher (z.B. Rizinusöl, Ölsäure, Diäthylphthalat).

Die Verwendung reiner Cholsäure oder auch anderer schwerlöslicher schwacher Säuren zu solchen Überzügen ist also ohne weiteren Hilfsstoff nicht möglich. Deshalb sollte ein Zusatz von im Magensaft unlöslichen Filmbildnern versucht werden. Letztere müssen auf dem Tabletten- bzw. Drageekern gut haften und als Bindemittel für Cholsäure oder andere zu verwendende schwerlösliche schwache Säuren dienen. Dabei würde den Säuren die Funktion eines pH-Ventils im Überzug zukommen, d.h. bei pH-bedingter Löslichkeitszunahme würden die schwachen Säuren aus dem Film herausgelöst werden und dessen Permeabilität müßte zunehmen. Enthalten die Tabletten- oder Drageekerne starke Quellmittel, so wird der Film außerdem gesprengt.

Bei der Suche nach geeigneten Filmbildnern, in die die Cholsäure eingearbeitet werden kann, erwiesen sich insbesondere stark lipophile bzw. hydrophobe Stoffe wie Paraffine und Wachse als völlig ungeeignet. Gemische aus Cholsäure und Wachsen lassen sich zwar gleichmäßig auf Drageekerne verteilen, die Untersuchung der Zerfallszeit zeigt jedoch, daß solche Überzüge entweder bei niedrigem Cholsäuregehalt in künstlichem Darmsaft (pH 7,6) einen genügend schnellen Zerfall verhindern oder bei höherem Cholsäuregehalt sich schon in künstlichem Magensaft sehr rasch feindispers ablösen, wobei die Dragees je nach Schichtdicke bereits nach 4 - 12 Min. zerfallen.

Hingegen kann man mit Überzügen aus Cholsäure und mehr hydrophilen

Filmbildnern die Zerfallsgeschwindigkeiten in künstlichem Magensaft mitunter beträchtlich verzögern oder den Anforderungen entsprechende, magensaftresistente Dragees herstellen.

b. Verwendung von Cholsäureschmelzen zu magensaftresistenten Überzügen

Im Gegensatz zu nichtgeschmolzener Cholsäure bleibt in Aceton gelöste Cholsäureschmelze beim Verdampfen des Lösungsmittels längere Zeit klebrig. Dadurch können entsprechend grundierte Drageekerne mit beliebigen Mengen an Cholsäureschmelzen überzogen werden. Man erhält nicht lackartige, sondern porös erscheinende Überzüge, die - wohl infolge Quellung - bei längerem Liegen in verdünnten Säuren, z.B. in künstlichem Magensaft, allmählich wieder klebrig werden. Wahrscheinlich schließen sich infolge Quellens die Poren des Überzugs, wodurch ein Zerfall der Dragees verhindert wird. Damit könnte auch die Beobachtung erklärt werden, daß mit Cholsäureschmelzen überzogene Dragees bei direktem Einbringen in künstlichen Darmsaft (pH 7,6) sehr schnell zerfallen, haben sie aber zuvor längere Zeit in künstlichem Magensaft gelegen (Quellung!), wird der Zerfall beträchtlich verzögert. Bei Überzügen aus Cholsäureschmelzen ist deshalb auch ein besonderer Zusatz von Filmbildnern nicht erforderlich.

Werden angedeckte Drageekerne mit Cholsäureschmelzen überzogen, so beginnt bei dünnen Überzügen der Zerfall der Dragees stets an den Kanten der Stegränder. Bei dicken Überzügen ist gelegentlich kreuzförmiges Aufreißen des Überzugs an den beiden großen, etwa Kugelabschnitte darstellenden Drageebegrenzungsflächen zu beobachten. Dieses Aufreißen kann durch Zusatz von Weichmachern verhindert werden. Als brauchbar haben sich - bezogen auf die Menge Cholsäureschmelze - 5 bis 10 %ige Zusätze von Di-n-butylphthalat erwiesen.

Das Quellvermögen der Cholsäureschmelze in künstlichem Magensaft scheint mit steigendem Phthalsäuredibutylestergehalt abzunehmen, d.h. dieser Ester wirkt wahrscheinlich als Antiquellmittel oder auch als Antinetzmittel. Deshalb scheint auch die Differenz zwischen der Zerfallszeit von mit Cholsäureschmelzen überzogenen Dragees in künstlichem Darmsaft nach vorangegangenem längeren Liegen in künstlichem Magensaft und der Zerfallszeit nach direktem Einbringen der Dragees in künstlichen Darmsaft mit steigendem Phthalsäuredibutylestergehalt abzunehmen.

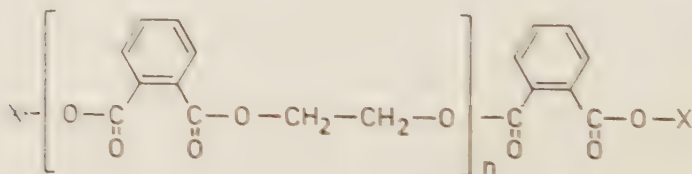
Allgemein hängen die zum Überziehen von Drageekernen benötigten Materialmengen von der Form der Drageekerne ab³⁵. Im den Zerfall eines angedeckten Drageekerns mit einer Oberfläche von etwa 1,6 cm² (Durchmesser 8,3 mm; Steghöhe 1,4 mm; Gesamthöhe 4,4 mm) in künstlichem Magensaft bei 37° mindestens 1 Stk. zu verhindern, müssen auf diesen mindestens 30 mg Cholsäureschmelze mit 10 Gew.-% Phthalsäuredibutylester als Weichmacher aufgetragen werden. Da der Zerfall der Drageekerne bei dünneren Hüllschichten vorwiegend an den Kanten der Stege vorder erfolgt, läßt sich die benötigte Cholsäuremenge wahrscheinlich beträchtlich vermindern, wenn man bei den zu umhüllenden Drageekernen die Steghöhe möglichst klein hält³⁸⁾.

c. Magensaftresistente Überzüge aus Cholsäure mit einem Polyester als Filmbildner

Ausgehend von der Annahme, daß in den Überzügen aus Cholsäureschmelzen die Cholsäuredimeren ein Bindemittel für die Cholsäure darstellen, wurde, um das Schmelzen der Cholsäure zu umgehen, versucht, die Dimeren durch einen anderen Ester zu ersetzen. Dieser Ester sollte analog zu den Choloylcholsäuren

1. ein ähnliches Molekulargewicht und
2. freie Carboxyl- und Hydroxylgruppen haben.

Es wurde ein Polväthylphenphthalat mit einem mittleren Molekulargewicht von 723 dargestellt³⁹⁾:



X: H oder CH₂-CH₂OH

X: H oder CH₂-CH₂OH

Bei Raumtemperatur hochviskos. In Aceton gelöst
beim Verdampfen des Acetons gut klebrig.

In Analogie zu der Zusammensetzung der verwendeten Cholsäureschmelzen wurde ein Gemisch aus 80 % Cholsäure und 20 % Polyester, in Aceton gelöst, auf die gleichen abgedeckten Drageekerne aufgetragen. Um den Zerfall der Dragees in künstlichem Magensaft bei 37° mindestens 2 Std. lang zu verhindern, mußten pro Dragee mindestens 44 mg des Gemischs aufgetragen werden. Geringere Mengen ergaben noch keine ausreichende Magensaftresistenz (Abb. 41), da die meisten Arzneibücher eine solche von mindestens 2 Std. in künstlichem Magensaft fordern.

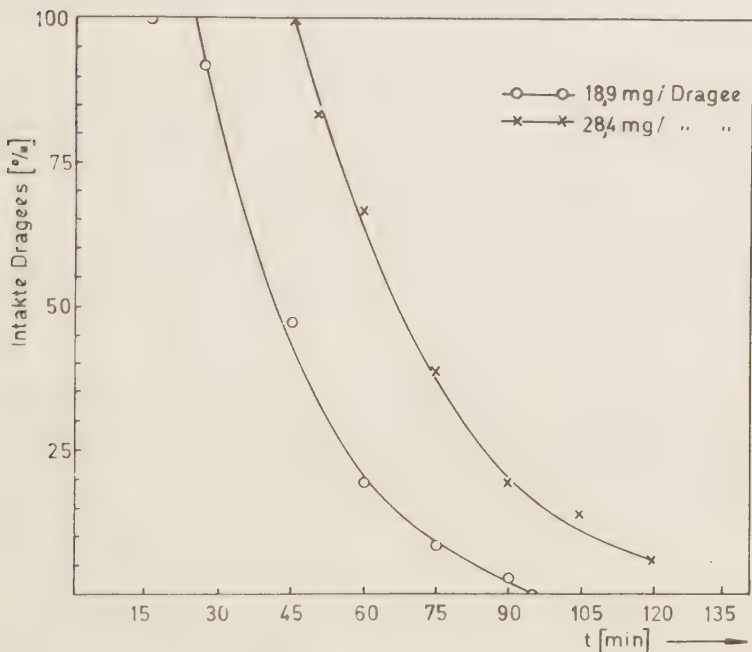


Abb. 41: Zunahme der Magensaftresistenz von Dragees bei 37° in Abhängigkeit von der pro Dragee als Hüllschicht aufgetragenen Menge eines Gemischs aus 80 % Cholsäure und 20 % Polyäthylenterephthalat (an je 36 Dragees, gemessen die Zeit bis zu den ersten sichtbaren Defekten der Hüllschicht).

Es werden gut geglättete Oberflächen erhalten und die Schichten sitzen auf dem Kern wesentlich fester als solche aus Cholsäureschmelzen.

Mit dem verwendeten Gemisch konnten keine wesentlichen Mengen Cholsäure eingespart werden, jedoch entfällt der Arbeitsaufwand des Schmelzens. Dafür werden aber beträchtliche Acetommengen verbraucht, weil die verwendete handelsübliche Cholsäure (da wahrscheinlich nicht wasserfrei) in Aceton zwar noch am besten, aber doch sehr schwer löslich ist.

Die angewendete Methode läßt sich durch die Molekülgröße und Struktur der verwendeten Polyester stark variieren. Statt der Cholsäure können wahrscheinlich auch andere in verdünnten Säuren schwerlösliche schwache Säuren eingesetzt werden, wobei allerdings zu berücksichtigen ist, daß bei der Verwendung von Cholsäure der Zerfall der Hüllschicht im Darmsaft durch die Emulgatoreigenschaften der entstehenden Alkalicholate auch dann noch genügend schnell erfolgt, wenn das bei der Verwendung anderer Säuren (z.B. Adipinsäure, Korksäure, Pimelinsäure, Capronsäure, Caprylsäure, auch Phthalsäure) nicht mehr der Fall ist. Weiterhin werden sich wahrscheinlich auch ohne Inkorporation schwerlöslicher schwacher Säuren weniger viskose, also höhermolekulare Polyäthylenphthalate mit vorwiegend Carboxylgruppen an den Kettenenden zu magensaftresistenten Überzügen eignen.

Versuche, die Drageekerne einfach mit einer Lösung des Polyesters in Aceton zu überziehen und die Cholsäure durch Einstreuen zu inkorporieren, waren nicht erfolgreich, da keine genügend gleichmäßigen Schichten erhalten werden konnten.

10. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob man mit Cholsäure bzw. mit Schmelzen der Cholsäure als Hilfsstoff perorale Arzneiformen mit verzögerter Wirkstoffabgabe herstellen kann. Aus den verschiedenen verfahrenstechnischen Möglichkeiten wurden eine Einbettungsmethode (Schmelzen binärer Gemische aus Cholsäure und Arzneistoff) und eine Umhüllungsmethode (Herstellung magensaftresistenter Dragees) als Beispiele herausgegriffen. Ersteres vor allem deshalb, weil bei dieser Methode die Relationen und Grenzen der Verwendung des Hilfsstoffes Cholsäure am deutlichsten hervortreten.

Bis zur Klarschmelze erhitzte Cholsäure wird beim Abkühlen, bevor sie zu kolophoniumartigen, völlig amorphen Massen erstarrt, plastisch. Für die Weiterverarbeitung werden deshalb Verfahren empfohlen, die der Kunststofftechnologie entlehnt sind.

Während des Erhitzens kondensiert die Cholsäure zu Choloylcholsäuren und Cholsäureanhydrid. Die Dimerenkonzentration in der erstarrten Schmelze hängt von den Versuchsbedingungen ab, sie läßt sich durch den Zusatz von Flußmitteln, z.B. Arzneistoffen, weiter verringern.

In erstarrten Cholsäureschmelzen mit wenig Salicylsäure liegt diese gleichfalls amorph vor, sie zeigt, anders als bei den Salicylsäure/Desoxycholsäure-Einschlußverbindungen, im IR-Spektrum keine nicht assoziierten OH-Valenzschwingungen. Nach dem Klarschmelzen bei höherem Arzneistoffgehalt auftretende Kristalle bestehen immer aus reinem Arzneistoff.

Die Freigabegeschwindigkeit von Arzneistoffen aus Cholsäureschmelzen mit geringerem Arzneistoffgehalt hängt hauptsächlich von der Löslichkeit der Cholsäure ab. Löslichkeit der Cholsäure und Wirkstoffabgabe sind im pH-Bereich 1,10 bis ca. 3,5 konstant und sehr gering, nehmen bis pH 5,0 nur geringfügig zu und steigen dann sehr schnell an.

Bei niedrigem Arzneistoffgehalt und beliebiger Partikelgröße oder bei hohem Arzneistoffgehalt und sehr großen Partikeln sind die erstarrten

Schmelzen von Cholsäure/Arzneistoff-Gemischen ausgezeichnete Modelle für vergleichende Untersuchungen zwischen Einbettungs- und Matrixsystemen. Denn die Schmelzen stellen bis etwa pH 3,5 weitgehend magensaftresistente bzw. Matrixsysteme, bis etwa pH 6,6 Matrix-, bezüglich der Cholsäure aber Einbettungssysteme, und ab pH $>6,6$ und pH $<6,95$ Einbettungssysteme dar. Durch einfache Änderung des pH-Wertes des Lösungsmittels wird die gleiche Arzneiform zum Modell von nach dem Einbettungs- und Matrixprinzip hergestellten Retardformen sowie deren Übergängen. Aus der Untersuchung der Cholsäureschmelzen können deshalb Gesetzmäßigkeiten abgeleitet werden, die ganz allgemein bei der Entwicklung von Depotdosen anwendbar sind, insbesondere dann, wenn statt der Cholsäure andere schwerer lösliche schwache Säuren als Hilfsstoffe verwendet werden.

Wird die in Abhängigkeit vom pH-Wert aus einer Depotdosis nach bestimmten Zeiten freigesetzte Arzneistoffmenge in ein Koordinatensystem eingetragen, kann aus den sich ergebenden Kurven die Freigabegeschwindigkeit des Arzneistoffs bei allen im menschlichen Verdauungstrakt herrschenden pH-Werten abgelesen werden. Setzt man statt der pH-Werte andere, die Freisetzungsgeschwindigkeit beeinflussende Parameter (Korngröße, Arzneistoffgehalt) ein, so läßt sich die in Abhängigkeit von diesen Parametern zu bestimmten Zeiten gelöste Wirkstoffmenge ermitteln.

Aus zerkleinerten Cholsäureschmelzen erfolgt bei höheren pH-Werten die Freigabe des Arzneistoffs aus allen Korngrößenfraktionen mit einer Geschwindigkeit, bei der mehrere Phasen unterschieden werden können. Es wird untersucht, inwieweit diese Phasen von Form und Größe der Granulatkörner, von den beim Auflösungsvorgang ablaufenden physikalischen Reaktionen und von der Löslichkeit der Arznei- und Hilfsstoffe abhängen. Sich daraus ergebende Möglichkeiten zur weiteren Verzögerung der Auflösungsgeschwindigkeit von Pharmaka und die erforderlichen Hilfsstoffe, soweit solche notwendig sind, werden angegeben.

Bezogen auf den in der Schicht inkorporierten Arzneistoff nehmen mittlerer Korndurchmesser und die gelöste mittlere Arzneistoffschicht-

dicke pro Zeiteinheit kontinuierlich ab, d.h. die Wirkstoffabgabe wird mit einer bestimmten Konstanten verzögert. Mit Hilfe dieser Konstanten sollte es möglich sein, optimale, nach dem Einbettungs- oder Matrixprinzip hergestellte Depotdosen zu berechnen. Unter den angewendeten Versuchsbedingungen beträgt die "Verzögerungskonstante" für eine Cholsäureschmelze mit 7,74 % Salicylsäure bei pH 6,60 $k = 6,9 \text{ [mm}^{-1} \cdot \text{Min.}^{-1}]$ und bei pH 7,60 $k = 1,4 \text{ [mm}^{-1} \cdot \text{Min.}^{-1}]$. Unter bestimmten Voraussetzungen kann mit diesen Konstanten auch die Abnahme der "Arzneistoffoberfläche" wirkstoffhaltiger Festkörper beschrieben werden. Hingegen wird die Gesamtoberfläche der untersuchten Granulate und Formlinge entweder dauernd vergrößert (bei niedrigen pH-Werten) oder geht durch ein Maximum (bei höheren pH-Werten, beim Half change-Test und, analog, in vivo).

Unter den pH-Bedingungen des menschlichen Verdauungstrakts kann die Wirkstoffabgabe von Granulaten mit konstantem Arzneistoffgehalt nur in bestimmten Grenzen gesteuert werden. Die Möglichkeiten, um durch Änderung aller wichtigen, die Wirkstoffabgabe beeinflussenden Parameter einer in vitro-Freigabegeschwindigkeit 0. Ordnung möglichst nahe zu kommen, werden diskutiert. Eine Depotdosis mit einer solchen Wirkstoffabgabe kann man berechnen, sie läßt sich aber zeitsparend auch durch die Anwendung einer eigens hierzu entwickelten graphischen Methode ermitteln. An einer Paracetamol enthaltenen Cholsäureschmelze wird der Beweis erbracht, daß bei pH-abhängiger Löslichkeit der Hilfsstoff die Wirkstoffabgabe über längere Zeit nahezu 0. Ordnung sein kann.

Durch die Herstellung größerer Formlinge ist es möglich, Cholsäure bzw. Hilfsstoff einzusparen. Es werden Möglichkeiten diskutiert, um die Wirkstoffabgabe aus porenfreien Zylindern durch die Formgebung zu beeinflussen. Die Untersuchung von Gießlingen zeigt, daß die mit höherem Arzneistoffgehalt zunehmende Kristallinität weitere Lösungsphänomene bewirkt und außerdem bei der Herstellung von Gießlingen zu Dosierungsproblemen führt.

Aus der renalen Exkretion des Paracetamols beim Menschen nach Applikation eines Splittergranulats und eines Gießlings geht hervor, daß

das Paracetamol auch in vivo verzögert freigesetzt wird. Je langsamer die Freigabegeschwindigkeit, desto schlechter wird der Arzneistoff absorbiert.

Um die Freisetzungsgeschwindigkeit in vivo mit der in vitro an Hand der Harndaten zu vergleichen, werden nach Applikation einer Paracetamol-lösung die Eliminations- und Absorptionsgeschwindigkeitskonstanten bestimmt. Letztere konnte aus den Harndaten nur durch Anwendung eines Analogcomputers befriedigend genau ermittelt werden.

Zur Simulierung der bei den Probanden erreichten Blutspiegel des nichtmetabolisierten Paracetamols waren aus der Literatur entnommene Konstanten ungeeignet.

Mit Cholsäureschmelzen oder mit Cholsäure und Filmbildnern als weiteren Hilfsstoffen können magensaftresistente Dragees hergestellt werden.

Abschließend sei darauf hingewiesen, daß sich durch das Schmelzen mit Cholsäure die Auflösungsgeschwindigkeit von Arzneistoffen nicht nur verzögern, sondern, wie aus den Untersuchungen gefolgert werden kann, auch beschleunigen läßt. Das ist dann der Fall, wenn der Arzneistoff schwerer löslich ist als der Hilfsstoff. Die Freigabegeschwindigkeit schwerlöslicher Arzneistoffe aus Gallensäuren nimmt zu, wenn

1. die Hilfsstoffkonzentration nur so hoch ist, daß der Arzneistoff nach dem Erstarren möglichst gerade noch amorph vorliegt,
2. bei Verwendung der Cholsäure der Dimerenanteil möglichst niedrig gehalten wird,
3. bei Splittergranulaten die Krongröße möglichst klein und
4. Granulate mit möglichst großer Oberfläche (kalt zerkleinerte Schmelzen)

gewählt werden. Der lösungsbeschleunigende Effekt der Cholsäure nimmt bei pH-Werten $> 5,5$ stark zu. Er wird außerdem um so stärker sein, je feindisperser der schwerer lösliche Arzneistoff in der Schmelze verteilt ist.

III. EXPERIMENTELLER TEIL

1. Allgemeine Angaben

Cholsäure:

Es wurde Cholsäure (nur für Laborgebrauch, Schmelzpunkt $\sim 200^{\circ}$) der Fa. Schuchardt, München, verwendet. Für einige Untersuchungen (DC-Analyse, Schmelzen reiner Cholsäure, Schmelzen von Cholsäure/Salicylsäure-Gemischen) wurde diese durch Umkristallisieren aus Äthanol, mehrtägiges Trocknen über Blaugel im Vakuum und anschließendes mehrstündiges Trocknen bei 100° im Vakuum gereinigt; Schmelzpunkt $196 - 197^{\circ}$ (unkorrigiert).

Salicylsäure:	den Anforderungen des DAB 7 entsprechend
Paracetamol:	"Paracetamol purum" der Fa. Fluka AG
Schmelz- und Fließpunkte:	Koflermikroskop, Apparatur nach Linström, Metallblockmethode des DAB 7
Polarisationsmikroskop:	Koflermikroskop
Planprojektionsmikroskop:	Visopan der Fa. Reichert
Molekulargewichtsbestimmungen:	Dampfdruck-Osmometer nach Knauer (Aceton)
IR-Spektren:	in KBr, Spektrophometer 421 (Perkin-Elmer)
pH-Werte:	Glaselektrode
Spektralphotometer:	PMQ II der Fa. Zeiß und Recording Spectrophotometer Beckmann DK-1A
Druckfestigkeit:	Druckfestigkeitstester TBT der Fa. Erweka-Apparatebau

2. Herstellung der Schmelzen, Granulate und Gießlinge

a. Allgemeines

a₁. Bereitung der Schmelzen

Im offenen Porzellantiegel auf dem Silikonölbad (Badtemperatur, wenn nicht anders angegeben, $240 - 245^{\circ}$) unter gutem Rühren mit einer

Drahtöse aus V2A-Stahl. Außer bei der Herstellung der Gießlinge wurde zum Erstarren auf eine kalte Stahlplatte gegossen.

a₂. Vorbehandlung von zu schmelzenden Cholsäure/Arzneistoff-Gemischen

Alle Cholsäure/Arzneistoff-Gemische wurden im Porzellanmörser gut verrieben und in der Kugelmühle (Pulverisette Type 601, Fa. Fritsch) bei Stufe 3 je 10 Min. bei R und 10 Min. bei L homogen gemacht.

a₃. Granulieren, Fraktionieren

Die erstarrten, erkalteten Schmelzen wurden im Porzellanmörser zerkleinert und mit DIN-Sieben nach Korngrößen fraktioniert. Die Fraktionierung erfolgte, wenn nicht anders angegeben, mit der Siebmaschine Retac 30 (Fa. Retsch; 10 Min. bei Stufe 50).

b. Splittergranulat einer Cholsäure/Salicylsäure-Schmelze mit 7,74 % Salicylsäure

Ein vorbehandeltes Gemisch aus 90,0 g Cholsäure und 8,1 g Salicylsäure (8,26 % Salicylsäure) wurde in sechs gleichen Teilen (Badtemperatur: 230⁰) geschmolzen. Nach dem Granulieren (93,3 g) wurde mit den in Tab. 1 angegebenen Sieben nach DIN 4188 maschinell fraktioniert. Infolge starker Agglomeration der Partikel war eine befriedigende Trennung der Fraktionen mit Korngröße $\leq 0,400$ mm nicht möglich, sie wurden deshalb von Hand nachgesiebt. Die Fraktionen IV und V wurden nochmals geteilt, indem sie mit den in Tab. 1 bei den Fraktionen angegebenen Sieben (DIN 1171) so lange handgesiebt wurden, bis nur noch selten Körner durchgingen.

c. Brikettgranulat geschmolzenen, reinen Paracetamols

16 g Paracetamol wurden geschmolzen und der erstarrte, sehr poröse Schmelzkuchen im Porzellanmörser zerkleinert. Das Komprimieren erfolgte portionsweise in der KBr-Pressen für die IR-Spektroskopie (Fa. Wiko; 5 Min. bei 400 kg/cm², Vakuum). Im Porzellanmörser grob zerkleinert, wurde mit der Retac 30 fraktioniert.

d. Splittergranulate der Schmelzen von Cholsäure/Paracetamol-
Gemischen

Paracetamolgehalt 8,30 %, 16,72 % und 25,04 %

Es war beabsichtigt, Splittergranulate mit etwa 8, 16 und 24 % Paracetamol herzustellen. Da die Sublimation beim Paracetamol unter gleichen Bedingungen aber geringer ist als bei der Salicylsäure, wurden Schmelzen mit etwas höherem Paracetamolgehalt erhalten.

2,72 g Paracetamol und 29,28 g Cholsäure (32,00 g Gemisch mit 8,50 % Paracetamol), 5,44 g Paracetamol und 26,56 g Cholsäure (32,00 g Gemisch mit 17,00 % Paracetamol) und 8,16 g Paracetamol und 23,84 g Cholsäure (32,00 g Gemisch mit 25,50 % Paracetamol) wurden vorbehandelt, in je zwei gleichen Portionen (etwa 16 g) geschmolzen und nach dem Erstarren zerkleinert. Mit DIN 4188-Sieben wurde fraktioniert (vgl. Tab. 9).

Paracetamolgehalt der Schmelze	Siebfraktion	Siebrückstand
8,30 %	2,500 - 2,000 mm	2,1 g
	2,000 - 1,600 mm	2,6 g
	1,600 - 1,000 mm	3,6 g
16,72 %	2,500 - 2,000 mm	3,6 g
	2,000 - 1,600 mm	3,8 g
	1,600 - 1,000 mm	6,7 g
25,04 %	2,500 - 2,000 mm	4,1 g
	2,000 - 1,600 mm	4,8 g
	1,600 - 1,000 mm	6,0 g

Tab. 9

Splittergranulat der Korngröße 2,000 - 2,500 mm mit 27,80 %
Paracetamol

Ein vorbehandeltes Gemisch aus 28,5 g Paracetamol und 71,5 g Cholsäure wurde portionsweise (je ca. 16 g) geschmolzen. Um in der Siebfraction 2,000 - 2,500 mm (DIN 4188) einen möglichst großen Siebrückstand zu erhalten, wurden die erstarrten Schmelzen im Porzellanmörser vorsichtig grob zerkleinert und von Hand abgesiebt (DIN 4188-Sieb der Maschenweite 2,500 mm). Der Siebrückstand wurde so oft abwechselnd vorsichtig weiter zerkleinert und gesiebt, bis alles durchging. Der gesammelte und vereinigte Siebdurchgang wurde dann mit der Retac 30 fraktioniert.

Siebrückstand der Fraction 2,000 - 2,500 mm (DIN 4188): 26,1 g.

e. Gießlinge

Zur Herstellung wurde die in Abb. 42 dargestellte Gießform verwendet.

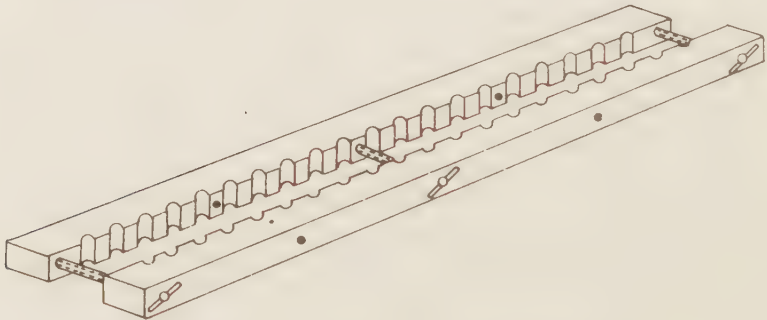


Abb. 42: Gießform (Zylinderhöhe 10,00 mm, Zylinderdurchmesser 8,00 mm)

Zwei gleiche, etwa 30 cm lange, 2,0 cm breite Profilstäbe aus Messing (Höhe 10,00mm) werden mit den Längsseiten aneinander gelegt. Nach Einpassen zweier Führungsdorne, verankert in dem einen Stab, und dreier Führungsgewinde, verankert in dem anderen Stab, können die beiden sich berührenden, polierten Flächen ohne Zwischenräume

mit Flügelmuttern verschiebungsfrei fest gegeneinander gepreßt werden. Der so erhaltene Block wird - genau senkrecht zur Oberfläche - mit 20 durchgehenden, kreisförmigen Präzisionsbohrungen (Kreisdurchmesser 8,00 mm) versehen, derart, daß alle Kreismittelpunkte bzw. Zylinderachsen auf den sich berührenden Flächen der beiden Profilstäbe liegen.

Um geschmolzenes Gut in die Bohrungen einzufüllen, wurde die Form auf eine kalte Stahlplatte gelegt. Bei der Herstellung cholsäurehaltiger Gießlinge ist ein Vorbehandeln der Form nicht erforderlich.

Unterschiedliche, definierte Zylinderhöhen können erhalten werden, indem die Gießlinge an der Eingußseite mit grobem Flintpapier vorgeschliffen und dann mit sehr feinem Korundpapier nachpoliert werden. Ebenso wird - unter häufiger Gewichtskontrolle - verfahren, um Gießlinge gleicher Dosierung zu erhalten.

Die Bearbeitung cholsäurehaltiger Gießlinge bereitet kaum Schwierigkeiten, da deren Bruchfestigkeit stets > 13 kg ist.

Gießlinge mit 28,0 % Paracetamol

Von einem Cholsäure/Paracetamol-Gemisch (Paracetamolgehalt 28,5 %) werden nach dem Vorbehandeln etwa 16 g geschmolzen und, um Entmischen der Schmelze zu vermeiden, schnell in die kalte Form eingefüllt.

Gießlinge mit 80,0 % Paracetamol

Ein vorbehandeltes Cholsäure/Paracetamol-Gemisch mit 80,5 % Paracetamol wird in Portionen von 16 g geschmolzen und zum Erstarren schnell in die kalte Form gefüllt.

f. Aus Gießlingen hergestellte Splittergranulate

Nicht beschliffene Gießlinge werden im Porzellanmörser zerkleinert und mit DIN 4188-Sieben fraktioniert.

3. DC-Analyse

Auf mit Kieselgel F254 Merck beschichteten Glasplatten oder gebrauchsfertigen "DC-Alufolien Kieselgel F254 Merck", Schichtdicke 0,25 mm, aufsteigend. Das Untersuchungsgut wurde in Äthanol gelöst.

a. Cholsäure und deren Kondensate

Fließmittel: Benzol/n-Butanol/Äthanol/25 %ig. Ammoniak (50/50/20/20 ml)

Detektion⁴⁰⁾: Nach Besprühen mit 15 %iger äthanolischer Molybdophosphorsäure-Lösung wird 5 Min. bei 110° im Trockenschrank entwickelt.

b. Salicylsäure und deren Derivate

Fließmittel: wie unter a.

Detektion: bei 254 nm und durch Besprühen mit 3 %iger FeCl₃-Lösung in 0,5 N HCl⁴¹⁾

c. Prüfung auf Paracetamolderivate, insbesondere p-Aminophenol

Fließmittel: n-Butanol/Eisessig/Wasser (40/10/50 ml)

Detektion: bei 254 nm und durch mehrtägiges Einwirkenlassen von Tageslicht

4. Quantitative Bestimmung der Cholsäure, der Cholsäurederivate, der Salicylsäure und des Paracetamols

a. Alkalimetrische Titration von Cholsäure, von Schmelzen der Cholsäure (ohne Arzneistoff), von Cholsäure/Salicylsäure-Gemischen und salicylsäurehaltigen Cholsäureschmelzen

0,5 bis 1 g, genau gewogen, werden in 100 ml Äthanol gelöst und 50 ml Wasser zugegeben. Bei solch großen Einwaagen kann potentiometrisch oder gegen Phenolphthalein mit 0,1 N NaOH titriert werden. Es ist ein Blindwert erforderlich.

In Gemischen können Cholsäure, Choloylcholsäuren und Salicylsäure

nicht einzeln nebeneinander bestimmt werden, da alle Titrationskurven nur einen Wendepunkt haben. Hauptsächlich wurde diese Methode herangezogen, um die aus den mittleren Molekulargewichten und, wenn salicylsäurehaltig, dem Salicylsäuregehalt berechnete Zusammensetzung von Schmelzen zu überprüfen.

b. Salicylsäure

In Schmelzen und Rückständen

Gelöst in Äthanol spektralphotometrisch bei 305 nm.

In wässrigen Lösungen

Spektralphotometrisch bei 303 nm. Nur bei Lösungen der Salicylsäure in Citronensäure/Dinatriumhydrogenphosphat-Puffer nach McIlvaine⁴²⁾ gegen den gleichen Puffer, sonst immer gegen künstlichen Magensaft (pH 1,35); bei Lösungen mit pH 1,35 direkt oder nach weiterem Verdünnen mit künstlichem Magensaft 1 : 5 oder 1 : 10. Beim Ansäuern ausfallende Cholsäure und Choloylcholsäuren wurden vorher abgetrennt.

c. Paracetamol

In Schmelzen und Rückständen

Eine von G. Brockelt⁴³⁾ angegebene Nitrierungsmethode wurde auf die in Wasser schwer löslichen Cholsäure/Paracetamol-Gemische bzw. -Schmelzen wie folgt angewendet: Nach Lösen in Äthanol werden 10,0 ml der Lösung mit 10,0 ml 6 N HNO_3 (aus der Bürette) in einem Schliffreagenzglas vorsichtig durchmischt und 20 Min. unter gelegentlichem Schütteln bei Raumtemperatur stehen gelassen. Die Absorption gegen ein analog behandeltes Gemisch aus gleichen Teilen Äthanol und 6 N HNO_3 wird bei 428,0 nm gemessen. Die Eichkurve verläuft im Bereich 0,15 mg bis zur höchsten untersuchten Konzentration von 2,50 mg Paracetamol pro 10,0 ml Äthanol linear (2 cm-Küvetten). Hohe Konzentrationen an Cholsäure und deren Schmelzderivaten stören nicht. Diese Methode ist besonders geeignet, um lokale Unterschiede der Paracetamolkonzentration in Schmelzen nach dem Erstarren (auch in Suppositorien) festzustellen.

In wässrigen Lösungen

Spektralphotometrisch gegen künstlichen Magensaft (pH 1,35) bei 243,2 nm. In Lösungen mit pH 1,35 direkt oder - bei Lösungen mit anderem pH als 1,35 immer - 1 : 5, 1 : 10, 1 : 50 oder 1 : 100 mit künstlichem Magensaft verdünnt. Die Absorption gelösten Paracetamols ist im Bereich pH 1,35 bis 3,0 vom pH-Wert und den sich ergebenden Phosphatkonzentrationen unabhängig.

Metabolisiertes und nicht metabolisiertes Paracetamol als Gesamt-Paracetamol im Harn

Eine von B.B. Brodie und J. Axelrod⁴⁴⁾ angegebene Methode wurde auf zeitsparende Verwendung von Eppendorf-Pipetten eingerichtet: Von dem frischen Harn (nicht sofort aufgearbeitete oder eingefrorene Harnproben werden bei 37° unter Schütteln so lange erwärmt, bis sich die kristallinen Niederschläge wieder gelöst haben) wird mit 5 N HCl eine Verdünnung 1 : 1 hergestellt und diese - außer bei Sammelurinen mit sehr niedrigem Paracetamolgehalt - 1 : 5 oder 1 : 25 mit 3 N HCl weiter verdünnt (bei bekannte Größenordnung des Gesamt-Paracetamolgehalts wurde meist der Harn direkt mit 3 N HCl 1 : 10 oder 1 : 50 verdünnt).

3 ml der Verdünnung werden in zugeschmolzenen 10 ml-Ampullengläsern im auf 110° vorgeheizten Trockenschrank 90 Minuten erhitzt. Die unter Lichtausschluß eben abgekühlten Ampullen werden sofort aufgearbeitet. Auf 1 g K_2HPO_4 , die sich in einer braunen Schliffflasche befinden, werden 1,0 ml Hydrolysat gegeben. Nach erneutem Abkühlen werden 25,0 ml Isoamylalkohol/Äther-Gemisch (1,5 g/98,5 g) zugegeben. Fest verschlossen wird unter gelegentlichem Belüften 10 Min. gut geschüttelt. Anschließend werden 20,0 ml der ätherischen Phase in eine Schliffflasche, die 3,0 ml 0,01 N HCl enthält, einpipettiert und erneut 5 Min. gut geschüttelt. Von der äthergesättigten, wässrigen Phase werden 2,0 ml in ein Schliffreagenzglas gegeben. Nacheinander werden 3,0 ml 0,01 N HCl, 1,0 ml frischbereitete, wässrige, 1 %ige Phenollösung und 1,0 ml einer frischbereiteten Hypobromitlösung (mit Bromwasser bis zur leichten Gelbfärbung versetzte 1 N Na_2CO_3 -Lösung) zupipettiert und umgeschüttelt. Nach einstündigem Stehen (unter Licht-

ausschluß!) wird die Extinktion bei 620 nm gegen gleichbehandelten Leerurin oder ein gleichbehandeltes Gemisch aus 5,0 ml 0,01 N HCl und je 1,0 ml der Phenol- und Hypobromitlösung gemessen. In manchen Untersuchungsreihen wurde ein Standard mitgeführt.

5. Untersuchung der in vitro-Freisetzungs- bzw. Auflösungsgeschwindigkeiten

a. Bei konstantem pH-Wert

Angelehnt an den Dissolution-Test nach Levy⁴⁵⁾ in mit bis zu den Halsen in ein Wasserbad eintauchenden 500 ml-Dreihalskolben, verbunden mit einem Vakuumglasrührer mit kreisförmigem, seitlich angesetztem Rührblatt.

Durchmesser des Rührblatts:	2,2 cm
Rührgeschwindigkeit:	59 Umdrehungen/Min.
Rührerabstand vom tiefsten Punkt des Kolbenbodens:	2 cm
Temperatur des Kolbeninhalts:	37°
Lösungsmittelmenge:	250 ml, nach jeder Probeentnahme ergänzt
Einwaage an Untersuchungsgut:	0,3333 g
Probeentnahme:	10,0 ml (mit einer Pipette, an deren Spitze mit 1,5 cm Ventilschlauch eine kleine Glasfritte befestigt ist).

Bei schlechter Benetzung der Partikel (besonders pH 1,35) wurde in den ersten 5 Min. ein wenig an der Apparatur gerüttelt. Zwei Hälse des Kolbens sind mit Glasstopfen verschlossen, von denen einer nur zum Einbringen des Untersuchungsgutes (zum Zeitpunkt 0), zur Probeentnahme und zur Ergänzung des Lösungsmittels entfernt wird.

b. Lösungsmittel

pH 1,10 bis pH 3,50

pH 1,10 und pH 1,35: verdünnte Salzsäure mit 2,0 g NaCl pro Liter²²⁾. Für pH-Werte > pH 1,35 wurde die verdünnte Salzsäure durch Zugabe des Phosphatpuffers pH 7,60 auf den gewünschten pH-Wert gebracht.

pH 3,50 bis pH 4,60

Citronensäure/Dinatriumhydrogenphosphat-Puffer nach McIlvaine⁴²⁾.

pH 4,90 bis pH 5,35

$\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4$ -Puffer nach Sørensen⁴²⁾.

pH 6,60

Gemisch aus verdünnter Salzsäure mit 2,0 g NaCl/Liter und Phosphatpuffer mit pH 7,60.

pH 7,60²²⁾

Phosphatpuffer aus 8,05 g Na_2HPO_4 (wasserfrei; Fa. Merck), 1,56 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (Fa. Merck) und Wasser ad 1000,0 ml.

c. Half change-Test nach Münzel^{22,46)}

Apparatur, Rührer, Rührgeschwindigkeit, Rührerabstand, Temperatur des Kolbeninhalts wie unter a.

Lösungsmittelmenge: 350 ml

Einwaage an Unter-

suchungsgut: 1,000 g (nur bei der Schmelze mit Salicylsäure : 0,750 g)

Künstlicher Magensaft: verdünnte Salzsäure mit 2,0 g NaCl/Liter (pH 1,35)

Künstlicher Darmsaft: Phosphatpuffer pH 7,30; 1,00 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (Fa. Merck) werden in 100,0 ml Wasser gelöst und zu 1000,0 ml Phosphatpuffer pH 7,60 gegeben.

350 ml künstlicher Magensaft werden unter Rühren auf 37° erwärmt und das Untersuchungsgut eingetragen (Zeitpunkt 0). Nach jeder Std. werden durch eine Glasfritte 175 ml abgesaugt und darin der Arzneistoffgehalt bestimmt. Die entnommenen 175 ml werden jeweils durch künstlichen Darmsaft ersetzt.

Um bei der Untersuchung die sich nach jeder Std. ergebende Änderung

des pH-Wertes konstant zu halten, wurden für künstlichen Magen- und Darmsaft große Mengen Konzentrate vorrätig gehalten, die bei Bedarf weiter verdünnt wurden.

Künstlicher Magensaft (Konzentrat)

320,0 g NaCl werden in etwa 4 Liter Wasser gelöst, 1191 ml einer 6 N HCl zugegeben und mit Wasser auf 8000 ml aufgefüllt. 500,0 ml des Konzentrats sind mit Wasser auf 10,0 Liter zu verdünnen.

Künstlicher Darmsaft (Konzentrat)

365,9 g wasserfreies Na_2HPO_4 werden in etwa 4,5 Liter Wasser gelöst und 116,4 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ zugegeben. Nach dem Erkalten wird mit Wasser zu 5000,0 ml ergänzt. Wegen der Schwerlöslichkeit der Phosphate lassen sich (bei Raumtemperatur) nur unwesentlich konzentriertere Lösungen herstellen. 550,0 ml des Konzentrats sind auf 5000,0 ml zu verdünnen.

6. Stabilität der zerkleinerten Schmelze des Cholsäure/Salicylsäure-Gemischs beim Lagern

Nach 14-monatigem Lagern in mit Korkstopfen verschlossenen Reagenzgläsern im Laborschrank waren an den Fraktionen III und IX weder dünn-schichtchromatographisch qualitative noch durch Titration und Molekulargewichtsbestimmung quantitative Veränderungen festzustellen. Auch Anzeichen nachträglich erfolgter Kristallisation oder Hinweise auf andere Modifikationen konnten nicht gefunden werden. Bei den Freigabegeschwindigkeiten der Salicylsäure aus dem Splittergranulat der Fraktion III bei pH 1,35, pH 6,60 und pH 7,60 ergaben sich keine Veränderungen.

7. In vivo-Versuche (beim Menschen)

a. Bereitung der applizierten ParacetamolLösung

1000 mg Paracetamol wurden mit etwa 80 ml dest. Wasser auf dem Wasserbad unter Schütteln gelöst. Nach dem Abkühlen unter fließendem Leitungswasser wird mit dest. Wasser auf 100 ml ergänzt.

b. Applizierte Erhaltungs- bzw. Depotdosen

Splittergranulate

Hartgelatinesteckkapseln (Fa. Parke, Davis & Co.; No. 00) wurden mit 450 mg des Splittergranulats der Korngröße 2,000 - 2,500 mm (27,8 % Paracetamol), entsprechend einer Paracetamoldosis von 125 mg pro Kapsel, gefüllt.

Zylindrische Gießlinge mit 80 % Paracetamol

Die Gießlinge wurden an der Eingußseite beschliffen, bis sie 625 mg (entsprechend einer Paracetamoldosis von 500 mg) wogen. Makrokristalliner Kern.

Durchmesser: 8,00 mm

Zylinderhöhe: 10,02 mm

c. Einnahme

Die Einnahme erfolgte stets morgens, nüchtern: Kapseln und Gießlinge unzerkaut mit 100 ml Leitungswasser. Bei der Lösung wurde mit 100 ml Leitungswasser nachgespült. Vom gleichen Probanden wurde die nächste Paracetamoldosis frühestens nach 72 Std. eingenommen. Die Einnahme von Medikamenten war nicht gestattet.

Jeweils nach Harnentnahme in den ersten drei Std. wurden in den meisten Fällen 50 ml Flüssigkeit getrunken. Ein leichter Imbiß war frühestens 2 Std. nach der Einnahme erlaubt, nach 4 Std. gewohnte Kost und Trinken nach Belieben.

d. Versuchspersonen

Es waren sechs freiwillige gesunde Probanden beteiligt (Tab. 10).

Proband	Geschlecht	Gewicht	Alter
1	♀	60 kg	36
2	o	80 kg	42
3	o	107 kg	35
4	♀	64 kg	30
5	♀	58 kg	27
6	♀	68 kg	24

Tab. 10

e. Nebenwirkungen

Während der Versuche wurden alle Probanden häufig über ihr Wohlbefinden befragt.

3 bis 4 Std. nach Applikation des Splittergranulats hatten Probanden 1 und 3 etwa 2 Std. lang krampfartige Beschwerden (Magengegend), deren Intensität häufig zu- und abnahm. Durch gelegentliches Hochstrecken der Arme konnten diese gemindert werden.

Etwa 2 Std. lang, 4 Std. nach Einnahme der Gießlinge, verspürte Proband 6 "Magendruck".

8. Herstellung und Prüfung von Dragees

a. Allgemeine Prüfmethoden

Relative Feuchtigkeit: Thiess-Hygrometer

Zerfallszeit: Zerfallstester nach DAB 7 (Type ZT2 der Fa.Erweka-Apparatebau; in 1L-Bechergläser mit 700 ml künstlichem Magen- bzw. Darmsaft, 30 Bewegungen/Min.). Wenn nicht anders angegeben, in künstlichem Magensaft jeweils die Zeit bis zu den ersten deutlich sichtbaren Defekten, in künstlichem Darmsaft jeweils die Zeit bis zum beginnenden sichtbaren Zerfall.

c. Herstellung magensaftresistenter Dragees mit Überzügen aus Cholsäureschmelzen

Cholsäure wurde in Portionen von 20 g in Porzellantiegeln auf dem Silikonölbad (260°) bis eben zur Klarschmelze erhitzt und zum Abkühlen auf eine Stahlplatte gegossen.

100 g gepulverte Cholsäureschmelze werden in 750 g Aceton fast gelöst, wobei allmählich eine flockige Fällung auftritt. Durch Zugabe von 250 g Äthanol kann man eine klare Lösung erhalten. Dann werden 5 - 10 g (entsprechend 5 - 10 % der Menge Schmelze) Phthalsäuredi-n-butylester als Weichmacher zugesetzt.

Die Kerne werden im Dragierkessel vorgewärmt und die erforderliche Menge Lösung unter fortgesetztem Einblasen von Warmluft portionsweise zugegeben. Es ist darauf zu achten, daß die Kerne von der Lösung jeweils stark benetzt werden.

Zum Überziehen einer 1 kg-Charge werden so 210 g Cholsäureschmelze in 1575 g Aceton fast gelöst, mit 525 g Äthanol wird die flockige Fällung wieder in Lösung gebracht. Dann werden 21 g (entsprechend 10 % der Menge Cholsäureschmelze) Di-n-butylphthalat zugegeben. Diese Lösung wird auf die angedeckten, isolierten Kerne, wie oben beschrieben, aufgetragen.

Es werden nahezu ellipsoidförmige Dragees erhalten.

Durchmesser: 8,8 mm

Gesamthöhe: 5,25 mm

Gewicht: 259,6 mg

Gewichtszunahme: 39,2 mg/Dragee

Abrieb (nach 30 Min.): 4,1 Gew.-% der magensaftresistenten Schicht

Zeit bis zum Zerfall in künstlichem Magensaft (pH 1,35) bei 37° :

nach 2 Std. abgebrochen, da kein Zerfall

Zeit bis zum Zerfall in künstlichem Darmsaft (pH 7,60) bei 37° :

ca. 15 Min., wenn vorher trocken; 25 - 35 Min.

nach zweistündigem Quellen in künstlichem Magensaft

d. Herstellung magensaftresistenter Dragees mit Überzügen eines Gemischs aus 80 % Cholsäure und 20 % Polyäthylenphthalat

d₁. Darstellung des Polyäthylenphthalats

In Anlehnung an eine Vorschrift nach Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie³⁹⁾:

In einem 500 ml-Dreihalskolben, verbunden mit fast bis zum Boden des Kolbens reichendem Thermometer und Rührer sowie einem sehr hohen, mit einem weiteren Thermometer verschlossenen Destillieraufsatz mit Kühler wurden

148 g Phthalsäureanhydrid und

76 g Äthylenglykol

allmählich auf 160 - 170° erwärmt; diese Temperatur wurde einige Zeit gehalten. Um möglichst viel des bei dieser Temperatur entstehenden Wassers abzudestillieren, wurde dann allmählich auf 220° erwärmt. Nachdem die Temperatur im Destillieraufsatz auf 60 - 70° gefallen war, wurde mit einer Wasserstrahlpumpe zeitweilig schwaches Vakuum angelegt, um weiteres Wasser zu entfernen. Bei 220° Innentemperatur wurde etwa 8 Std., unter gelegentlicher Probenahme zur Prüfung der Konsistenz nach dem Erkalten, weiter polymerisiert, abschließend noch 30 Min. unter Vakuum. Zum Abkühlen wurde der Kolbeninhalt auf ein Blech gegossen.

d₂. Zum Überziehen von angedeckten und isolierten Drageekernen geeignete Lösungen von Cholsäure und Polyäthylenphthalat

Es wird eine 2,5 %ige Lösung der Cholsäure in Aceton durch Kochen am Rückfluß bereitet (bei Verwendung wasserfreier Cholsäure sind konzentriertere Lösungen möglich⁵⁰⁾). Nach dem Abkühlen wird die erforderliche Menge Polyäthylenphthalat als 20 %ige Lösung in Aceton zugegeben.

d₃. Überziehen der angedeckten und isolierten Kerne

Nach Vorwärmen der Kerne im Dragierkessel wird unter ständigem Einblasen von Warmluft der Zulauf des Gemischs der Lösung von Polyäthylenphthalat und Cholsäure aus einem Tropftrichter direkt auf die Kerne so

reguliert, daß letztere trotz guten Benetzens frei rollen (sobald auch der Kesselboden mit einer dünnen Schicht überzogen ist, gelingt dies ohne Schwierigkeiten). Die Zugabe der Lösung kann dann in dünnem Strahl erfolgen, ohne daß der Kesselboden sichtbar weiter benetzt wird. Von Zeit zu Zeit wird der Zulauf so lange unterbrochen, bis die Dragees gut trocken sind.

Zum Überziehen einer 250 g-Charge werden 50 g Cholsäure unter Erhitzen am Rückfluß in 1950 g Aceton gelöst und nach dem Abkühlen 62 g einer 20 %igen Polyäthylenphthalatlösung in Aceton zugegeben. Dieses Gemisch wird, wie oben beschrieben, verarbeitet. Es werden ellipsoidförmige Dragees erhalten.

Durchmesser:	8,9 mm
Gesamthöhe:	5,0 mm
Gewicht:	264,3 mg
Gewichtszunahme:	43,9 mg/Dragee
Abrieb (nach 30 Min.):	2,7 Gew.-% der magensaftresistenten Schicht

Zeit bis zum Zerfall in künstlichem Magensaft (pH 1,35) bei 37°:	von 36 Stck. zeigen 3 Dragees nach 2 Std. sichtbare Defekte
--	---

Zeit bis zum Zerfall in künstlichem Darmsaft (pH 7,60) bei 37°:	ca. 12 Min., wenn vorher trocken; ca. 15 - 20 Min. nach zweistündigem Quellen in künstlichem Magensaft.
---	---

IV. LITERATURVERZEICHNIS

- 1) Ritschel, A., Clotten, R., Arzneimittelforschung 19., 221 (1969)
- 2) Speiser, P., Pharmac. Acta Helvetiae 38., 257 (1963)
- 3) Wilson, A., J. Pharmacy Pharmacol., Suppl., 44T (1965)
- 4) Speiser, P., Sci. Pharmac. 37., 14 (1969)
- 5) Frömming, K.-H., Sandmann, R., Arch. Pharmac. 303., 371 (1970)
Sandmann, R., Dissertation Berlin (1970)
- 6) Chiou, W.L., Riegelman, S., J. pharmac. Sci. 60., 1281 (1971)
- 7) Karlson, P., Kurzes Lehrbuch der Biochemie für Mediziner und
Naturwissenschaftler, 6. Auflage, Georg Thieme
Verlag Stuttgart, S. 215 (1967)
Heftmann, E., Steroid biochemistry, Academic Press New York,
London, S. 60 (1970)
Buddecke, E., Grundriß der Biochemie, Walter de Gruyter & Co.
Berlin, S. 414 (1970)
Pschyrembel, W., Klinisches Wörterbuch, 185. - 250. Auflage,
Walter de Gruyter & Co. Berlin, S. 397 (1969)
Borgström, B., 7th int. Congr. clin. Chem., Genf, Evian 1969,
Vol. 4, Karger Basel, München, Paris, New York,
S. 59 (1970)
- 8) Bates, T., Gibaldi, M., Kanig, J.L., Nature 210., 1331 (1966);
J. pharmac. Sci. 55., 190, 901 (1966)
- 9) Forth, W., Rummel, W., Glasner, H., Naunyn-Schmiedeberg's Arch.
Pharmakol. exp. Pathol. 254., 364 (1966)
Shimizu, T., Hatakeyama, T., Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem.
182., 57 (1929)
Gibaldi, M., Nightingale, C.H., J. pharmac. Sci. 57., 1354
(1968)
Malone, M.H., Hochmann, H.I., Nieforth, K.A., J. pharmac. Sci.
55., 972 (1966)
De Cato, L., Malone, M.H., Stoll, R.G., Nieforth, K.A., J.
pharmac. Sci. 58., 273 (1969)
Stoll, R.G., Bates, T.R., Nieforth, K.A., Swarbrick, J.,
J. pharmac. Sci. 58., 1457 (1969)
- 10) Wieland, H., Weil, F.J., Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 80.,
296 (1912)

- 11) Wieland, H., Boersch, E., Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 110., 143 (1920)
- 12) Karrer, P., Lehrbuch der Organischen Chemie, 13. Auflage, VEB Georg Thieme Verlag Leipzig, S. 743 (1959)
- 13) Speiser, P., Informationsdienst der Arbeitsgemeinschaft für pharmazeutische Verfahrenstechnik, 53 (3) (1964)
Adel El-Egakey, M., Soliva, M., Speiser, P., Pharmac. Acta Helvetiae 46., 31 (1971)
Ritschel, A., Pharm. Ind. 33., 912 (1971)
- 14) Chemiker-Kalender, herausgegeben von H.U. v. Vogel, unter Mitwirkung von W. Bubam und H. Nahme, Springer Verlag Berlin, Göttingen, Heidelberg, S. 346 (1956)
- 15) Goldberg, A., Gibaldi, M., Kanig, J.L., J. pharmac. Sci. 54., 1145 (1965)
Sekiguchi, K., Obi, N., Chem. pharmac. Bull. (Tokyo) 9., 866, (1961)
Rastogi, R.P., Bassi, P.S., J. physic. Chem. 68., 2398 (1964)
Guillory, J.K., Hwang, S.C., Lach, J.L., J. pharmac. Sci. 58., 301 (1969)
- 16) Brdicka, R., Grundlagen der physikalischen Chemie, 3. Auflage, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften Berlin, S. 747 ff. (1962)
- 17) Lachman, L., Lieberman, H.A., Kanig, J.L., The theory and practice of industrial pharmacy, Lea & Febiger Philadelphia, S. 246 (1970)
- 18) Münzel, K., in Fortschritte in der Arzneimittelforschung, Vol. 10, Birkhäuser-Verlag Basel, Stuttgart, S. 242 (1966)
- 19) Gstirner, F., Einführung in die Arzneizubereitung, 3. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, S. 59 (1968)
- 20) Flügel, W., Seifen, Öle, Fette, Wachse 93., 760 (1967)
- 21) Hess, H., Lang, E., Pharmac. Acta Helvetiae 38., 604 (1963)
Boretzky, W., Fette, Seifen, Anstrichmittel 69., 263 (1967)
- 22) Münzel, K., Arch. Pharmaz. 293., 766 (1960)
- 23) Angaben der Fluka AG, Buchs SG über das von ihr hergestellte "Paracetamol purum"

- 24) Greenberg, L.A., Lester, D., Symposium on N-Acetyl-p-amino-phenol, Institute Elkhart, Indiana, S. 19 (1951)
- 25) Nelson, E., Morioka, T., J. pharmac. Sci. 52., 864 (1963)
- 26) Weikel jr., J.H., J. amer. pharm. Ass. 47., 477 (1958)
- 27) Gwilt, J.R., Robertson, A., Goldman, L., Blanchard, A.W., J. Pharmacy Pharmacol. 15., 445 (1963)
- 28) Cummings, A.J., King, M.L., Martin, B.K., Brit. J. Pharmacol. Chemotherapy 29., 150 (1967)
- 29) McGilveray, I.J., Mattok, G.L., Fooks, J.R., Jordan, N., Cook, D., Canad. J. pharmac. Sci. 6., (2), 38 (1971)
- 30) Jagenburg, O.R., Toczko, K., Biochem. J. 92., 642 (1964)
Jagenburg, O.R., Nagy, A., Rodjer, S., Scand. J. Clin. Lab. Invest. 22., 11 (1968)
- 31) Brodie, B.B., Axelrod, J., Federat. Proc. 7., 207 (1948) und J. Pharmacol. exp. Therapeut. 97., 58 (1949)
- 32) Frömming, K.-H., Pharm. Ztg. 116., 1337 (1971)
- 33) Wagner, J.G., Biopharmaceutics and Relevant Pharmacokinetics, First Edition, Drug Intelligence Publications Hamilton III, S. 282 (1971)
- 34) Frömming, K.-H., Lippold, B. und Garret, E.R., Arch. Pharm. 304., B 220 (1971)
- 35) Röpke, H. und Riemann, J., Analogcomputer in Chemie und Biologie, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, S. 75 (1969)
- 36) wie vor, S. 95
- 37) Münzel, K., Büchi, J., Schultz, O.-E., Galenisches Praktikum, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, S. 788 (1959)
- 38) Selmeczi, B., Somogyi, J., Pharmazie 21., 604 (1966)
- 39) Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, 4. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart, Bd. 14/2, S. 19 (1963)
- 40) Frosch, B., Wagner, H., Klin. Wochenschrift 42., 901 (1964)
- 41) Stahl, E., Dünnschichtchromatographie, 2. Auflage, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, S. 830 (1967)

- 42) Rauen, H.M., Biochemisches Taschenbuch, Springer Verlag Berlin, Göttingen, Heidelberg, 2. Teil, S. 92/93 (1964)
- 43) Brockelt, G., Pharmazie 20., 136 (1965)
- 44) Brodie, B.B., Axelrod, J., J. Pharmacol. exp. Therapeut. 94., 22 (1948)
- 45) Levy, G., Hayes, B.A., New England J. Med. 262., 1053 (1960)
Levy, G., Hollister, L.E., J. pharmac. Sci. 53., 1446 (1964)
- 46) Ritschel, W.A., Orth, H., Pharmaz. Ind. 28., 454 (1966)
- 47) Gstirner, F., Einführung in die Arzneibereitung, 3. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, S. 210 (1968)
- 48) Rothgang, G., Informationsdienst der Arbeitsgemeinschaft für pharmazeutische Verfahrenstechnik (4), 220 (1968)
- 49) Rothgang, G., Informationsdienst der Arbeitsgemeinschaft für pharmazeutische Verfahrenstechnik (4), 114 (1961), (2), 78 (1963)
- 50) Chemiker-Kalender, herausgegeben von H.U. v. Vogel unter Mitwirkung von W. Bubam und H. Nahme, Springer Verlag Berlin, Göttingen, Heidelberg, S.214 (1956)

LEBENS LAUF

Am 4. Mai 1936 wurde ich als Sohn des Kaufmanns Jacob Vetter und dessen Ehefrau Gertrud, geb. Greßler, in Arnstadt/Thür. geboren. Ich habe vier Geschwister. Mein Vater starb 1967, meine Mutter 1968. 1965 heiratete ich die Zahnärztin Dr. Christa Irgang, seit 1969 haben wir ein Kind.

In Arnstadt besuchte ich ab 1942 acht Jahre eine Grundschule und anschließend, bis zum Abitur im Jahre 1954, den Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Zweig der Oberschule. Nach der "Anerkennungsprüfung für Ostabiturienten" studierte ich von Mai 1956 bis November 1964 an der Freien Universität Berlin Chemie mit Mineralogie als Nebenfach. Von 1959 bis 1965 war ich freier Mitarbeiter beim Chemischen Zentralblatt. Nach viermonatiger Tätigkeit in der Pharmazeutischen Abteilung des Bundesgesundheitsamtes bei Herrn Prof. Wojahn verbrachte ich ab April 1965 meine zweijährige Praktikantenzeit in der Eulen-Apotheke, Berlin-Charlottenburg. In der Kloster-Apotheke, Berlin-Spandau, arbeitete ich bis zum Beginn des Pharmaziestudiums im Wintersemester 1967/68. Nach der Pharmazeutischen Prüfung im Herbst 1969 begann ich im November des gleichen Jahres unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. Frömming vorliegende Dissertation. Seit November 1969 bin ich wissenschaftlicher Assistent am Pharmazeutischen Institut der Freien Universität.

